Faculty of Health Sciences

Basal Statistik

Logistisk regression mm. i R

Lene Theil Skovgaard

28. oktober 2019

Logistisk regression mm.

- Modeller for binært outcome
  - Repetition vedrørende tabeller
  - Logistisk regression
  - Modelkontrol
  - Alternative links
- Ordinal regression

og hvis vi når det...:

- Poisson regression

Hjemmesider:
`http://publicifsv.sund.ku.dk/~lts/basal19_2`
E-mail: `ltsk@sund.ku.dk`

Typer af outcome

- Kvantitative data
  Den generelle lineære model
- Binære data 0/1-data
  Logistisk regression
- Ordinale data
  Proportional odds regression, Ordinal regression
- Tælletal
  Poisson regression
- Censurerede data (overlevelsesdata)
  Cox regression

Eksempel fra tidligere: Farveblindhed og køn

	Farveblindhed?		
	nej	ja	Total
Piger	119	1	120
Drenge	144	6	150
Total	263	7	270

Outcome Y: Farveblindhed
dikotom, 0/1, nej/ja
Kovariat: Køn:
dikotom, 0/1, pige/dreng

Er farveblindhed lige hyppigt blandt drenge og piger?, dvs.
Er farveblindhed uafhængig af køn?

p_d Sandsynlighed for farveblindhed blandt drenge

p_p Sandsynlighed for farveblindhed blandt piger

Hypotese: $p_d = p_p$

Mål for kønseffekt på farveblindhed

f.eks. drenge vs. piger:

$$\text{Differens:} \quad p_d - p_p$$

$$\text{Risk Ratio:} \quad \text{RR} = \frac{p_d}{p_p}$$

$$\text{Odds Ratio:} \quad \text{OR} = \frac{p_d/(1-p_d)}{p_p/(1-p_p)}$$

Test for uafhængighed

Hypotese: $p_d = p_p$ (RR=OR=1)

testes med

- Chi-i-anden test (χ^2-test),
  med mindre tabellerne er ret *tynde*, dvs.
  hvis der er forventede værdier under 5...

  Så bruges i stedet
- Fishers eksakte test
  (kan altid anvendes)

som altså er test for uafhængighed,
mellem kovariat (køn) og outcome (farveblindhed)

Opsætning af tabellen

Se samlet kode s. 95

```
fb = matrix(c(1,6,119,144), nrow=2)
rownames(fb) = c("Piger","Drenge")
colnames(fb) = c("ja","nej")
```

```
> addmargins(fb)
       ja nej Sum
Piger   1 119 120
Drenge  6 144 150
Sum     7 263 270
```

```
> prop.table(fb,1)*100
                ja      nej
Piger  0.8333333 99.16667
Drenge 4.0000000 96.00000
```

```
> chisq.test(fb)$expected
              ja      nej
Piger  3.111111 116.8889
Drenge 3.888889 146.1111
Warning message:
In chisq.test(fb) : Chi-squared approximation may be incorrect
```

Test af hypotesen om uafhængighed

```
> chisq.test(fb)
Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction

data:  fb
X-squared = 1.5418, df = 1, p-value = 0.2144

Warning message:
In chisq.test(fb) : Chi-squared approximation may be incorrect

> fisher.test(fb)
Fisher's Exact Test for Count Data

data:  fb
p-value = 0.1364
alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
```

Vi kan altså *ikke afvise*, at forekomsten af farveblindhed er ens for drenge og piger (P=0.14)

Differens mellem sandsynlighederne

Vi må selv udregne differensen:

$\hat{p}_p - \hat{p}_d = -0.0317, CI = (-0.0745, 0.0112)$:

```
> prop.test(fb)

2-sample test for equality of proportions with continuity correction

data:  fb
X-squared = 1.5418, df = 1, p-value = 0.2144
alternative hypothesis: two.sided
95 percent confidence interval:
 -0.07449312  0.01115979
sample estimates:
     prop 1      prop 2
0.008333333 0.040000000

Warning message:
In prop.test(fb) : Chi-squared approximation may be incorrect
```

Der er altså ca. 3% flere drenge end piger, der er farveblinde.

Relativ risiko og odds ratio

Risk ratio = relativ risiko (RR=4.80),

```
install.packages("epitools")
library("epitools")

> epitab(fb,method="riskratio",rev="columns")$tab
       nej        p0 ja          p1 riskratio     lower    upper   p.value
Piger  119 0.9916667  1 0.008333333       1.0        NA       NA        NA
Drenge 144 0.9600000  6 0.040000000       4.8 0.5858252 39.32914 0.1363846
```

Odds ratio (OR=4.96)

```
> epitab(fb,method="oddsratio",rev="rows")$tab
       ja        p0 nej        p1 oddsratio     lower    upper   p.value
Drenge  6 0.8571429 144 0.5475285  1.000000        NA       NA        NA
Piger   1 0.1428571 119 0.4524715  4.958333 0.5887152 41.76055 0.1363846
```

Nyt eksempel: Postoperative sårinfektioner

194 patienter opereret på Frederiksberg Hospital.

For hver patient i registreres:

- x_{i1}=`optid`, operationens varighed i minutter
- x_{i2}=`alder`, i år
- y_i=`infektion`=
$$\begin{cases} 1: & \text{postoperativ sårinfektion (n=23)} \\ 0: & \text{ingen postoperativ sårinfektion (n=171)} \end{cases}$$

```
> summary(inf[,2:4])
   infektion          optid           alder
 Min.   :0.0000   Min.   :  5.00   Min.   : 7.00
 1st Qu.:0.0000   1st Qu.: 50.00   1st Qu.:30.00
 Median :0.0000   Median : 75.00   Median :64.50
 Mean   :0.1186   Mean   : 93.94   Mean   :55.97
 3rd Qu.:0.0000   3rd Qu.:120.00   3rd Qu.:77.75
 Max.   :1.0000   Max.   :390.00   Max.   :90.00
```

Problemstilling

Hvordan afhænger sandsynligheden for at få postoperativ sårinfektion af alder og operationstid?

Outcome: Sårinfektion ja/nej,
et binært/dikotomt outcome (0-1 variabel)

Kovariater vælges her som:

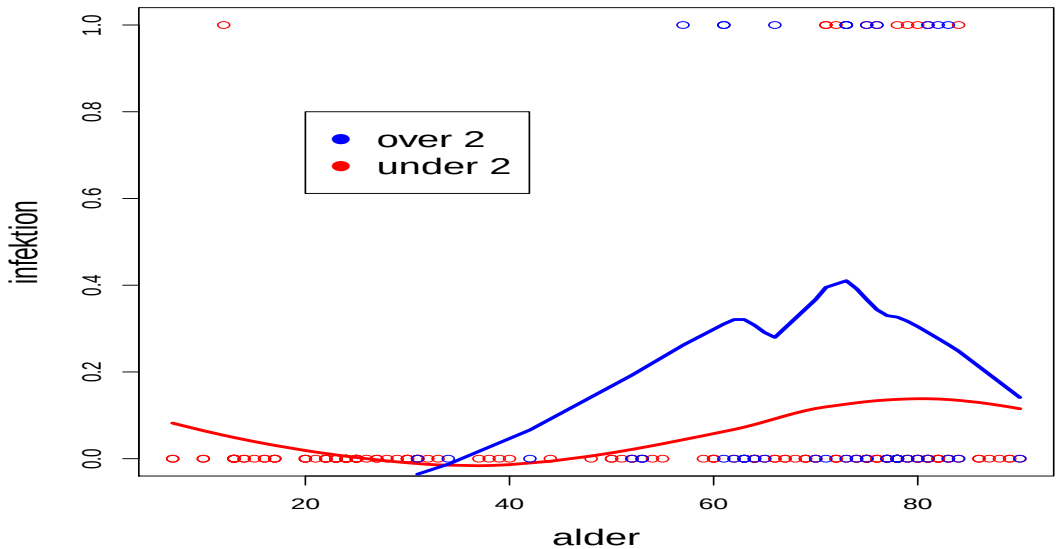
- Patientens alder, som lineær effekt
  (evt. som alder pr. 10-år ved at skalere til `alder10=alder/10`)
- Indikator for operationsvarighed over 2 timer:

$$\texttt{over2timer}= \begin{cases} 1: & \text{hvis optid}>120 \\ 0: & \text{ellers} \end{cases}$$

Model for p_i'erne? Først plejer vi at tegne...

Figurer

Plot af infektion vs. alder, med `loess`-smoother (kode s. 96)
Blå: over 2 timer, Rød: under 2 timer



Figurerne er rigtigt grimme,
når outcome kun antager 2 forskellige værdier

Model for p_i'erne

Adskillige ting *dur ikke* i denne situation med binært outcome og kvantitativ kovariat (her alder):

- Figurer er ikke særlig kønne, fordi outcome er binært
- Tabeller dur ikke, fordi alder har for mange værdier
  – her 68 forskellige aldre
- Den sædvanlige linearitetsantagelse (for effekten af kovariaten `alder`) er ikke god for sandsynligheder,
  fordi en linie ikke er begrænset, hverken nedadtil eller opadtil,
  så vi kommer let udenfor området mellem 0 og 1

  – *og det er mildest talt ikke så rart,*
  når man har med sandsynligheder at gøre

Model for p_i'erne, fortsat

Vi har brug for at transformere p_i'erne, før vi kan antage linearitet

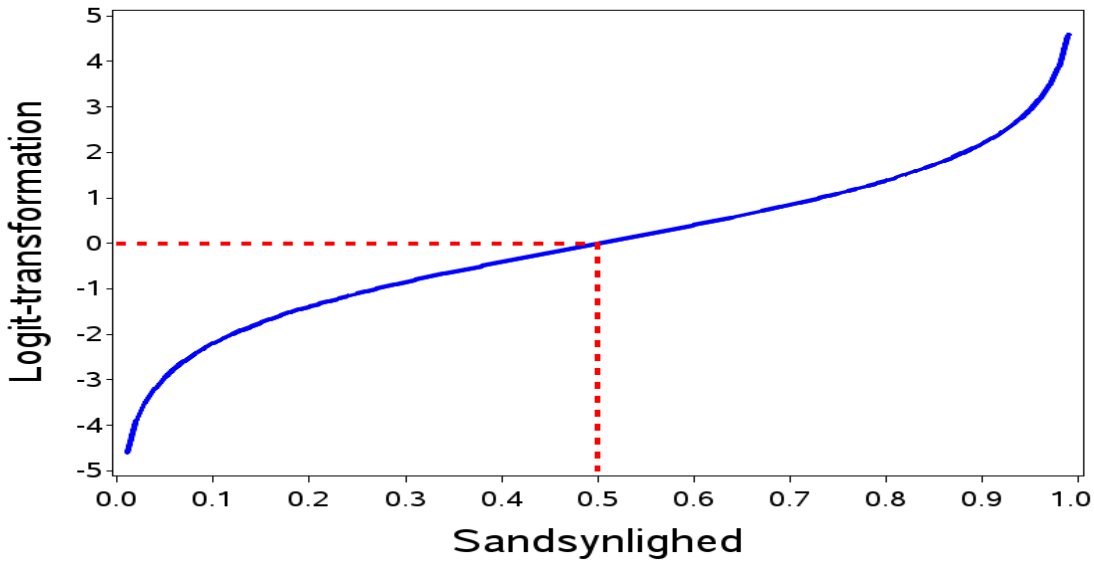
- Derfor bruger man en funktion $g(p_i)$, kaldet link-funktionen, og antager linearitet på denne skala.

$$\eta_i = g(p_i) = \beta_0 + \beta_1 \text{alder}_i + \beta_2 \text{over2timer}_i$$

Den hyppigst anvendte funktion er logit-funktionen, og analysen kaldes derfor logistisk regression:

$$\eta_i = g(p_i) = \text{logit}(p_i) = \log\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right)$$

Logit funktionen

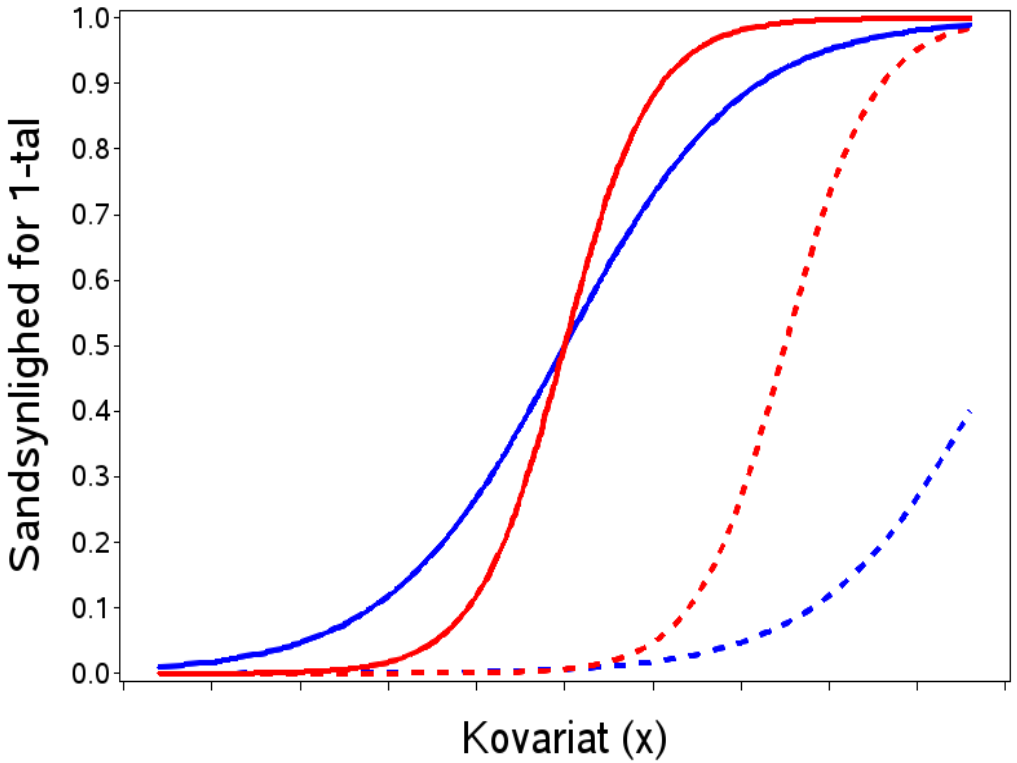


Sandsynligheder tæt på 0 giver store negative `logit`-værdier,
Sandsynligheder tæt på 1 giver store positive `logit`-værdier

Så på denne skala giver det mening at bygge lineære modeller

Logistiske kurver – for en enkelt kovariat, x

$$p(x) = g^{-1}(\eta) = \frac{\exp(\beta_o + \beta_1 x)}{1 + \exp(\beta_o + \beta_1 x)}$$



Parameterværdier:

- β_0: -5, 0
- β_1: 1, 2

Fortolkning af parametre - for en enkelt kovariat

Model: $Y_i \sim \text{Binomial}(1, p_i)$, hvor $\text{logit}(p_i) = \beta_o + \beta_1 x_i$

Sammenlign to personer, A og B, med alder $x_A = a$ hhv. $x_B = a + 10$, altså med en aldersforskel på 10 år:

$$\text{Person B: } \text{logit}(p_B) = \beta_o + \beta_1 \times (a + 10)$$
$$\text{Person A: } \text{logit}(p_A) = \beta_o + \beta_1 \times a$$
$$\text{Forskel: } \text{logit}(p_B) - \text{logit}(p_A) = \beta_1 \times 10$$

Men $\text{logit}(p_B) - \text{logit}(p_A) = \log(OR)$

og derfor er Odds Ratio for infektion for person B vs. person A netop

OR=$\exp(\beta_1 \times 10)$, fordi der var 10 års forskel på de to personer.

Fortolkning af parametre - for to kovariater

Nu er

$$\text{logit}(p_i) = \beta_o + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i}$$

Sammenlign igen to personer, A og B, med alder $x_{1A} = a$ hhv. $x_{1B} = a + 10$, altså med en aldersforskel på 10 år,
men samme operationsvarighed(sgruppe) $x_{2A} = x_{2B} = b$:

$$\begin{aligned}
\text{Person B:}\quad & \text{logit}(p_B) = \beta_o + \beta_1 \times (a + 10) + \beta_2 \times b \\
\text{Person A:}\quad & \text{logit}(p_A) = \beta_o + \beta_1 \times a \qquad\quad + \beta_2 \times b \\
\text{Forskel:}\quad & \text{logit}(p_B) - \text{logit}(p_A) = \beta_1 \times 10
\end{aligned}$$

altså samme svar som ved en enkelt kovariat,
ganske som i almindelig regression

Fortolkning af parametre, fortsat

Fortolkning af interceptet, β_0

- har (som altid) noget at gøre med en person, hvor alle kovariater er 0, nemlig $\log(\frac{p}{1-p})$ for en sådan person.
- dvs. her en nyfødt (`alder=0`), der har en operationstid på under 2 timer (`over2timer=0`)

Dette er irrelevant!

For at få et fortolkeligt intercept, kan vi i stedet *centrere* alderen ved f.eks. 50 år, altså benytte kovariaten

`alder_minus50=alder-50`

eller prediktere for denne udvalgte alder

Software til logistisk regression

- SAS
  - LOGISTIC: let, kan anvendes til ordinale data
    http://www.ats.ucla.edu/stat/sas/dae/logit.htm
  - GENMOD: minder om GLM, kan anvende andre links og andre fordelinger, men kræver lidt mere kodning
    http://support.sas.com/kb/42/728.html
- SPSS: `Analyze/Regression/Binary Logistic`
  https://www.youtube.com/watch?v=zj15KUXtC7M
  `http://www.ats.ucla.edu/stat/spss/topics`
- R: `glm`
  http://www.statmethods.net/advstats/glm.html
- STATA: `logit`
  http://www.ats.ucla.edu/stat/stata/dae/logit.htm

Software til logistisk regression - HUSK

Hvis man ikke passer på, kommer man til at benytte en sædvanlig normalfordelingsmodel

– *ikke så smart, når outcome kun kan være 0 eller 1*

Sørg for at få specificeret:

- Fordelingen: Binomial eller Bernoulli (Binomial med N=1) (`family=binomial`)
- Link-funktionen, der vælger hvilken skala, vi benytter til den lineære struktur, sædvanligvis *logit* (`link="logit"`), men evt. en anden — *hvis* man har styr på, hvad man gør
- hvad "event" er, altså om man vil modellere sandsynlighed for et 1-tal eller et 0 (R vælger at modellere sandsynligheden for et 1-tal)

Logistisk regression i praksis

Vi lægger modelresultatet i `model1`:

```
model1 = glm(formula=infektion ~
         factor(over2timer)+alder,
         family=binomial(link="logit"), data=inf)
```

hvorefter vi kan benytte funktioner såsom

```
summary(model1)
confint(model1)
drop1(model1, test = "Chisq")
```

Output fra logistisk regression

```
> summary(model1)

Call:
glm(formula = infektion ~ factor(over2timer) + alder, family = binomial(link = "logit"),
    data = inf)

Coefficients:
                   Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)         -4.73658    1.07867  -4.391 1.13e-05 ***
factor(over2timer)1  1.32921    0.47295   2.810  0.00495 **
alder                0.03548    0.01491   2.379  0.01734 *
```

Selve parameterestimaterne er på log-odds skala, og derfor ikke umiddelbart fortolkelige, pånær fortegnet.

Se i stedet på Odds-ratio herunder (jvf s. 18-19)

```
> cbind(exp(coef(model1)),exp(confint(model1)))
Waiting for profiling to be done...
                                      2.5 %     97.5 %
(Intercept)         0.008768596 0.0007057854 0.05281793
factor(over2timer)1 3.778073411 1.4916906798 9.68216684
alder               1.036119878 1.0093289803 1.07145168
```

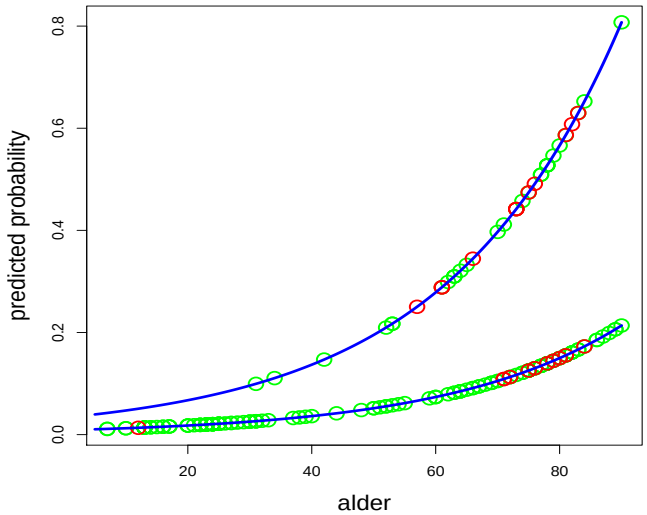
Kommentarer til output

Fokus er på Odds-ratio (dvs. forholdet mellem odds) for komplikation mellem to niveauer af en kovariat,
for fastholdt værdi af de øvrige kovariater

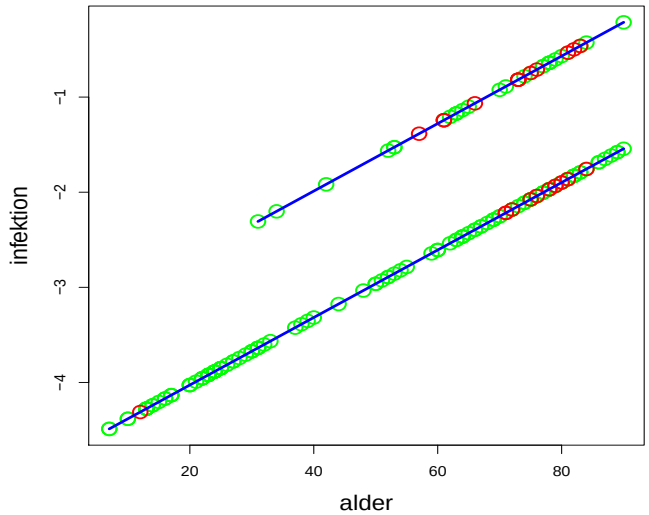
- Personer med en operationsvarighed over 2 timer har en odds for sårinfektion, der er 3.78 gange højere end dem med en operationsvarighed under 2 timer på samme alder (CI: 1.49, 9.68).
- For en patientpopulation, der har alderen X+10 år, vil odds (forholdet mellem patienter der får hhv. ikke får sårinfektion) være en faktor $1.036^{10} = 1.42$ større end hos en patientpopulation, der har alderen X år (forudsat at de to populationer har lige lang operationstid). Det svarer til, at odds er øget med 42%, med CI: 9.7%-99.4% (tilbagetransformeret fra 1.009^{10} hhv. 1.071^{10})

Predikterede sandsynligheder for postoperativ sårinfektion

På sandsynligheds-skala



På logit-skala



Kurverne er (parallelle) rette linier på logit-skala

Kode til dette s. 98-99

*Inhomogene populationer

Ofte er der uerkendte kovariater (kunne f.eks. være køn), og så er der større forskel på personerne end modellen angiver (overspredning)

Effekt af manglende kovariater

- De "*sædvanlige*" pga confounding
- De "*nye*", som skyldes ikke-linearitet af `logit`-funktionen
  - Undervurdering af effekter, her alder
  - Undervurdering af standard errors

Det, modellen udtaler sig om, er nemlig en sammenligning af 2 personpopulationer (af blandet køn) med forskellig alder
– og det giver ikke nødvendigvis det samme som en tilsvarende sammenligning, opdelt på køn.

Et simpelt eksempel

med tænkte sandsynligheder (f.eks. for infektion) ved alder 30 og 40 år, for hhv. mænd og kvinder:

Køn	30 år	40 år	Differens	log(OR)	OR
Mænd	0.2	0.4	0.2	0.981	2.67
Kvinder	0.6	0.8	0.2	0.981	2.67
Alle	0.4	0.6	0.2	0.811	2.25

Begge køn har OR=2.67 for infektion ved 40 år i forhold til ved 30 år, men på "populationsniveau" har vi OR=2.25

Gennemsnittet af subpopulationernes OR'er (som her for nemheds skyld er ens) er altid større end OR udregnet for hele populationen.

Konsekvens for randomiserede undersøgelser

Her er der pr. definition *ingen* confounding,
men størrelsen af Odds Ratio for behandlingseffekt
kan alligevel afhænge afpopulationssammensætningen!

- Hvis der er restriktive inklusionskriterier,
  bliver OR formentlig stort
- Hvis der "blot" er samplet revl og krat,
  bliver OR formentlig mindre

Det er altså helt og holdent spørgsmålets præcisering, der afgør svaret....

Det er ikke *evidensen* (P-værdien), der refereres til,
men selve estimatet.

Confounding og inhomogeniteter

Hvad hvis vi sammenligner to populationer med 10 års forskel *uden* at tage hensyn til operationstid, dvs. kun med alder som kovariat?

Så får vi formentlig noget

- større, fordi der er *confounding* mellem alder og operationstid, idet de ældre generelt har længere operationstid

```
  over2timer alder.mean alder.min alder.max
1          0   52.40132         7        90
2          1   68.88095        31        90
```

- mindre, fordi vi tager gennemsnit over nogle mere inhomogene populationer

(Forskellen er dog ikke stor, se venstre kolonne af tabel s. 31)

OR estimater for infektion i forskellige modeller

Outcome: `infektion`		Effekt af	
Kovariater i model		10 år ældre OR (CI)	operationstid $>$ 2 timer OR (CI)
kun `alder`		1.48 (1.13, 1.93) P=0.0043	–
kun `over2timer`		–	5.13 (2.07, 12.71) P=0.0004
`alder` og `over2timer`		1.42 (1.097, 1.994) P=0.017	3.78 (1.49, 9.68) P=0.0050

Tilbage til modellen

Var den fornuftig ud fra et anvendelses-synspunkt?

1. Fik vi stillet et relevant spørgsmål?
   – det stod forhåbentlig i protokollen
2. Fik vi opstillet en model,
   der tillod at besvare dette spørgsmål?
   – var det f.eks. en interaktion, der var i fokus?
3. Har vi leveret et fyldestgørende svar?
   og har vi husket at kvantificere, med konfidensinterval?

Og så er der jo lige det med modelkontrol.....:
Har vi modelleret det så tilpas godt, så vi også *tror* på svaret?

Interaktion

Har operationsvarigheden en *større* betydning for ældre mennesker end for yngre?

Inkluder interaktionen mellem operationsvarighed og alder, i form af effekten `over2timer:alder` (kode s. 100)

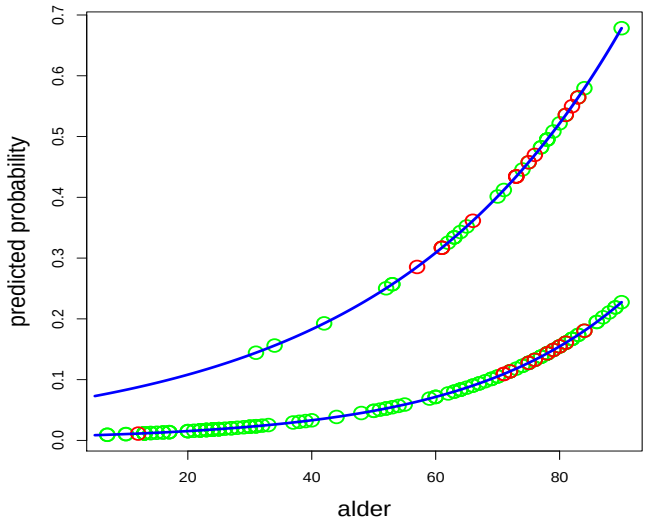
```
Coefficients:
                          Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)               -4.94854    1.28631  -3.847  0.00012 ***
factor(over2timer)1        2.19979    2.47794   0.888  0.37468
alder                      0.03853    0.01779   2.165  0.03037 *
factor(over2timer)1:alder -0.01230    0.03445  -0.357  0.72103
```

Her ser vi kun på P-værdierne

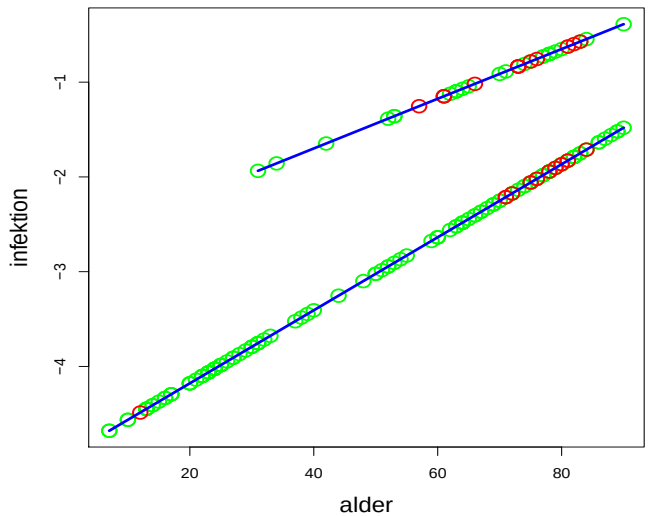
Hvis (når) vi vil vide noget om Odds Ratioer, må vi selv specificere yderligere...eller opdele

Interaktion mellem alder og operationsvarighed

På sandsynligheds-skala



På logit-skala



Der ses ikke nogen tegn på interaktion (P=0.72), se s. 33

Modelkontrol

Vi havde oprindeligt antaget additivitet mellem alder og operationsvarighed, samt linearitet for alderseffekten (på logit-skala).

Numerisk modelkontrol:

- Overall goodness of fit (s. 36-38, kode s. 101)
- Linearitet:
  Tilføj logaritmeret kovariat, Lineære splines,
  eller evt. kvadratled ("velkendt", s. 39-42, kode s. 102-103)
- Additivitet:
  Check for interaktion (har vi lige gjort s. 33-34, "velkendt")

Grafisk modelkontrol:

- Residualplots (s. 43-45)
- Diagnostic plots (s. 46-47)

* Overall Goodness-of-fit

for modellen s. 23 (se kode s. 101)

- Observationerne inddeles i 10 ca. lige store grupper, baseret på stigende predikteret sandsynlighed for infektion
- I hver gruppe sammenlignes observerede og forventede antal af infektioner, og
- Størrelserne $\frac{(\text{OBS}-N\hat{p})^2}{N\hat{p}(1-\hat{p})}$ sammenlægges til en approksimativ χ^2-teststørrelse med 8 frihedsgrader (antal grupper minus 2)

Her finder vi $\chi^2 = 7.50 \sim \chi^2(8) \Rightarrow P = 0.48$ og dermed intet tegn på problemer med modellen

Goodness-of-fit i praksis

sædvanligvis kaldt Hosmer-Lemeshow-testet. Dette kræver en "add-on" pakke:

```
install.packages("ResourceSelection")
library(ResourceSelection)

hl = hoslem.test(inf$infektion, fitted(model2), g=10)
```

Bemærk:
I tilfælde af sparsomme data kan inddelingen have en del indflydelse på testet, dvs. *det er meget ustabilt*. F.eks. kan det ændre sig, hvis man skifter til at se på det modsatte outcome, altså `event="0"` (her P=0.13 vs. P=0.48).

Output fra Hosmer-Lemeshow testet

Se kode foregående side

```
> hl
Hosmer and Lemeshow goodness of fit (GOF) test

data:  inf$infektion, fitted(model2)
X-squared = 7.5046, df = 8, p-value = 0.4833

> cbind(hl$observed,hl$expected)
                y0 y1    yhat0     yhat1
[0.0092,0.0151] 21  1 21.73221 0.2677906
(0.0151,0.0182] 21  0 20.63792 0.3620831
(0.0182,0.0296] 15  0 14.66526 0.3347357
(0.0296,0.0749] 20  0 18.93914 1.0608598
(0.0749,0.102]  18  3 19.11427 1.8857349
(0.102,0.124]   15  2 15.04375 1.9562545
(0.124,0.139]   19  4 19.99388 3.0061220
(0.139,0.191]   15  1 13.45090 2.5490981
(0.191,0.303]   13  7 14.87914 5.1208598
(0.303,0.404]   14  5 12.54354 6.4564615
```

Med en P-værdi på 0.48 ses ingen generel afvigelse fra modellen

men testet er som nævnt meget ustabilt ved små datasæt

Alderseffekt modelleret med både alder og log(alder)

$\text{logit}(p) = \beta_o + \beta_1 \cdot 1_{\text{optid}>2} + \beta_2 \cdot (\text{alder-50}) + \beta_3 \cdot (\log_{1.1}(\text{alder}) - \log_{1.1}(50))$

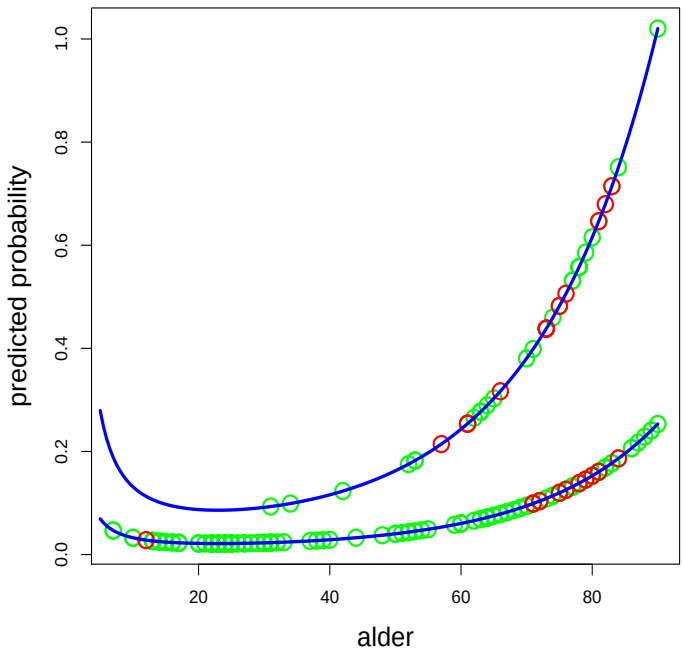
Se kode s. 102

```
> summary(model3)

Call:
glm(formula = infektion ~ factor(over2timer) + alder.minus50 +
    logalder50, family = binomial(link = "logit"),
    data = inf, na.action = na.exclude)

Coefficients:       Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)         -3.20987    0.57313  -5.601 2.14e-08 ***
factor(over2timer)1  1.39310    0.48747   2.858  0.00427 **
alder.minus50        0.06927    0.05104   1.357  0.17472
logalder50          -0.15144    0.21136  -0.716  0.47368

> cbind(exp(coef(model3)),exp(confint(model3)))

                                  2.5 %     97.5 %
(Intercept)         0.0403619 0.01174104  0.1141373
factor(over2timer)1 4.0273194 1.55451983 10.6900590   <------
alder.minus50       1.0717232 0.95754902  1.1792414
logalder50          0.8594711 0.59978978  1.4497293
```

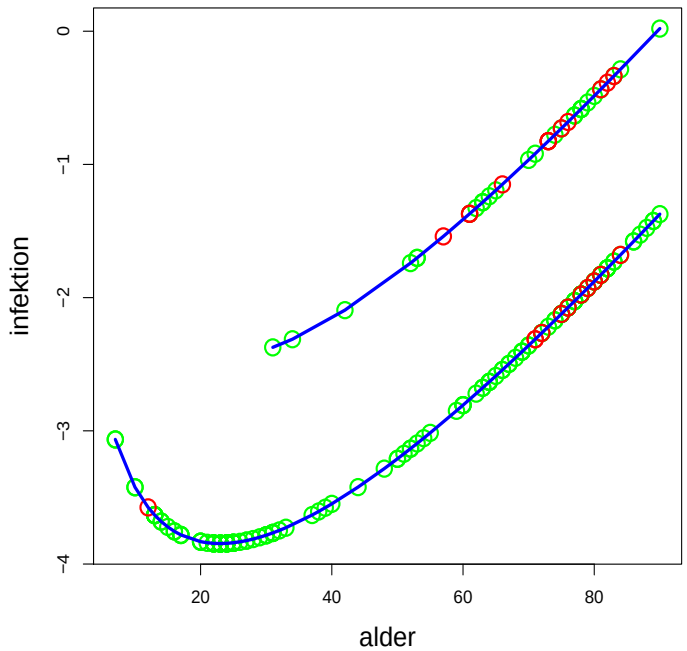
Meget ringe indikation af afvigelse fra linearitet ($P = 0.47$)

Effekten af alder og log(alder)

På sandsynligheds-skala



På logit-skala



Effekten af alder som lineær spline

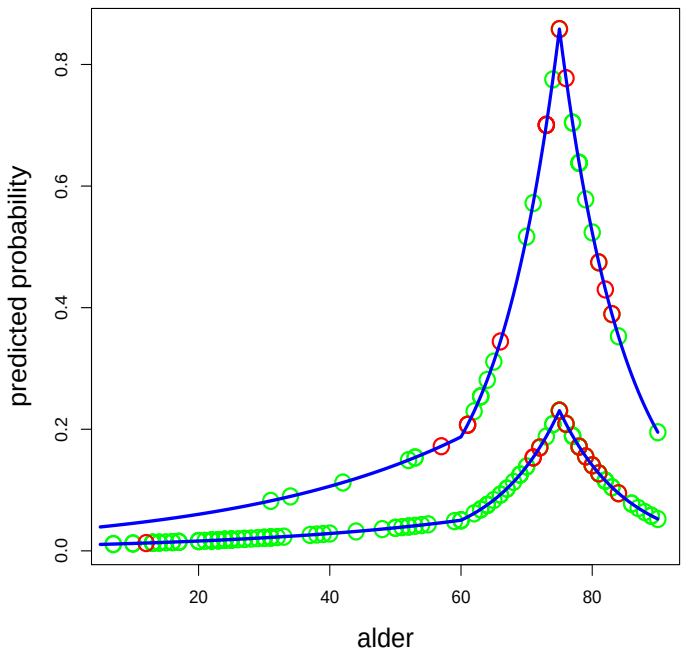
med knæk ved 60 og 75 år får vi outputtet (kode s. 103):

```
> summary(model4)

Call:
glm(formula = infektion ~ factor(over2timer) + alder + alder.over60 +
    alder.over75, family = binomial(link = "logit"),
    data = inf, na.action = na.exclude)

Coefficients:       Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)         -4.69328    1.60934  -2.916  0.00354 **
factor(over2timer)1  1.31426    0.49053   2.679  0.00738 **
alder                0.02841    0.03323   0.855  0.39260
alder.over60         0.07302    0.08186   0.892  0.37240
alder.over75        -0.20019    0.12292  -1.629  0.10340

> cbind(exp(coef(model4)),exp(confint(model4)))
                                      2.5 %    97.5 %
(Intercept)         0.009156558 0.0001282662 0.1133436
factor(over2timer)1 3.721984866 1.4281607678 9.9363844  <-------
alder               1.028819014 0.9696274894 1.1141968
alder.over60        1.075753440 0.9185984486 1.2746073
alder.over75        0.818578804 0.6324346966 1.0293964
```

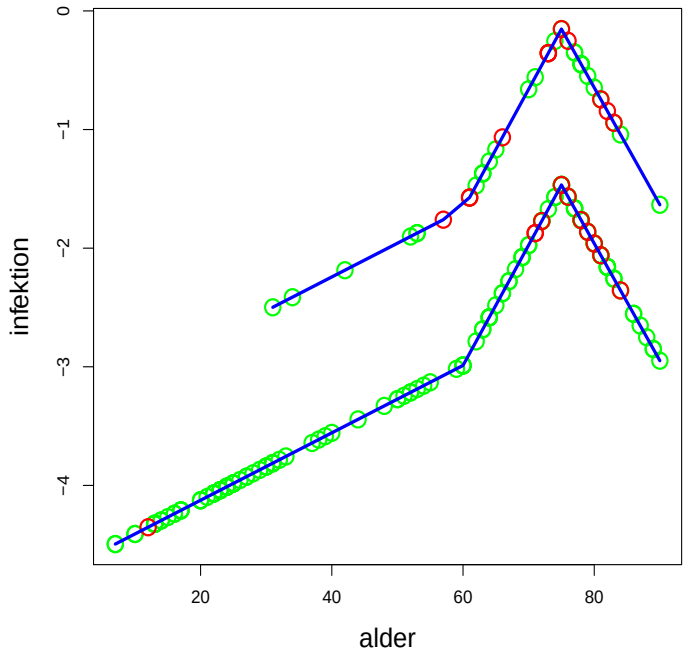
En vis indikation for afvigelse fra linearitet ved 75 år ($P = 0.10$), men...

Effekten af alder som lineær spline

På sandsynligheds-skala



På logit-skala

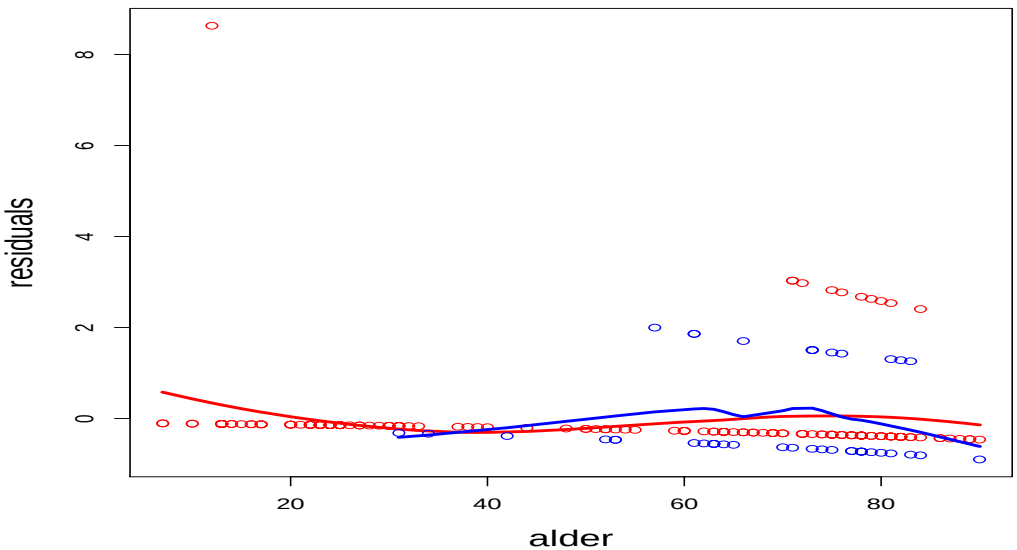


Intet signifikant knæk, men dog en tendens.....

Tror vi på den?

Modelkontrol

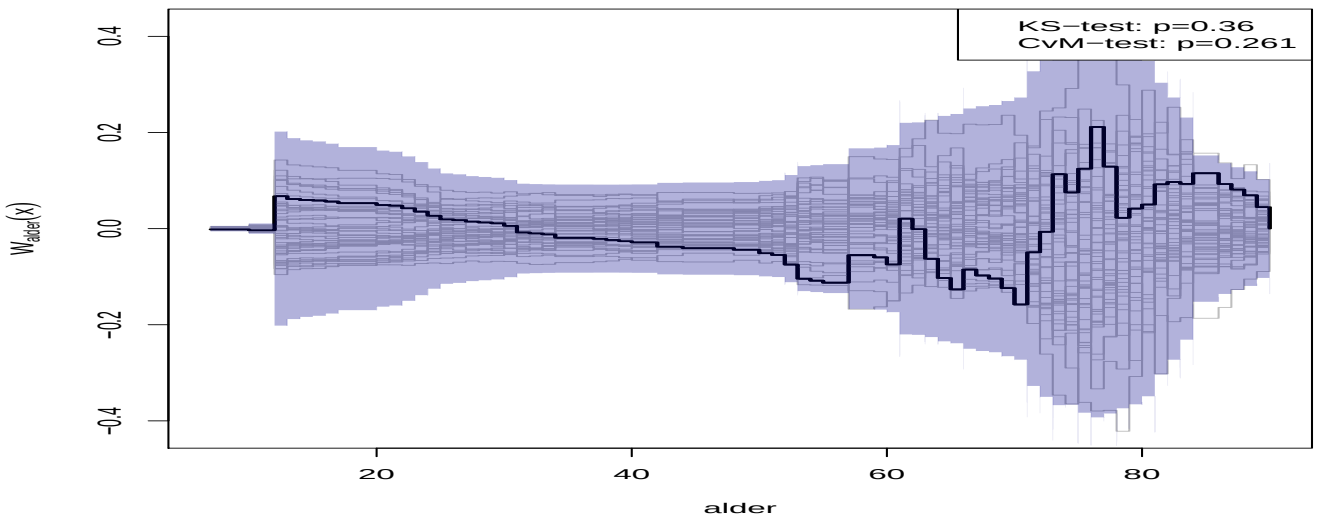
Den sædvanlige konstruktion af residualer ($r_i = y_i - \hat{p}_i$) giver nogle forfærdeligt grimme figurer, f.eks. (se kode s. 104)



og her er endda standardiseret til $e_i = \frac{r_i}{\sqrt{\hat{p}_i(1-\hat{p}_i)}}$

Modelkontrol,fortsat

Der kan være en fordel i at se på kumulerede residualer, kumuleret fra lave til høje aldre (se kode s. 105):



Her er indlagt 40 forløb, simuleret under forudsætning af en korrekt model. Falder det aktuelle (fed streg) forløb udenfor?

Modelkontrol, fortsat

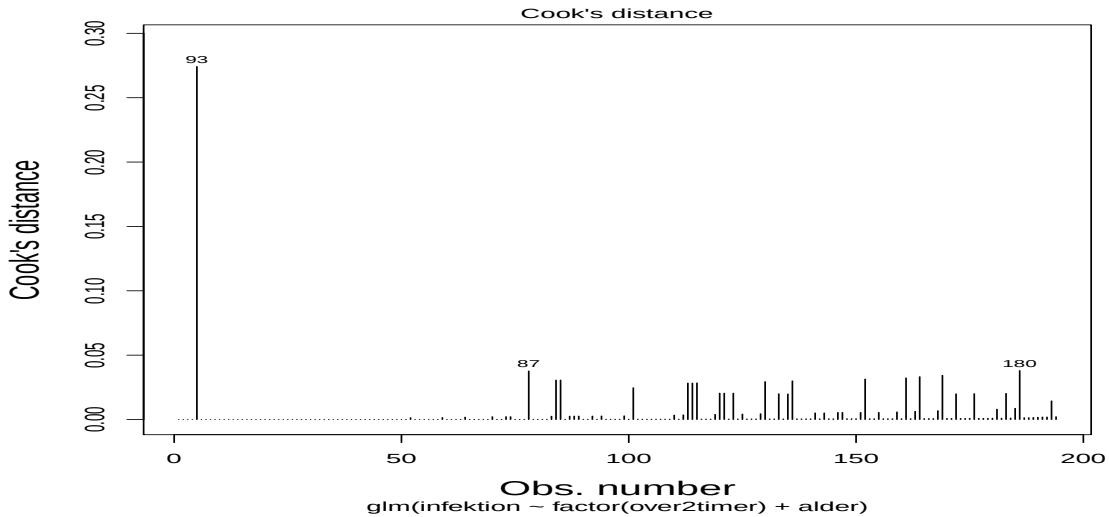
Figuren på forrige side kan vurderes visuelt, men man kan også lave et numerisk check på den maksimale afvigelse fra 0, her baseret på 1000 simulationer.

Vi finder P=0.36 (fremgår af selve figuren), og dermed ingen evidens for en gal modellering af alderseffekten.

Koden ses på s. 105

Diagnostics – Cooks afstand

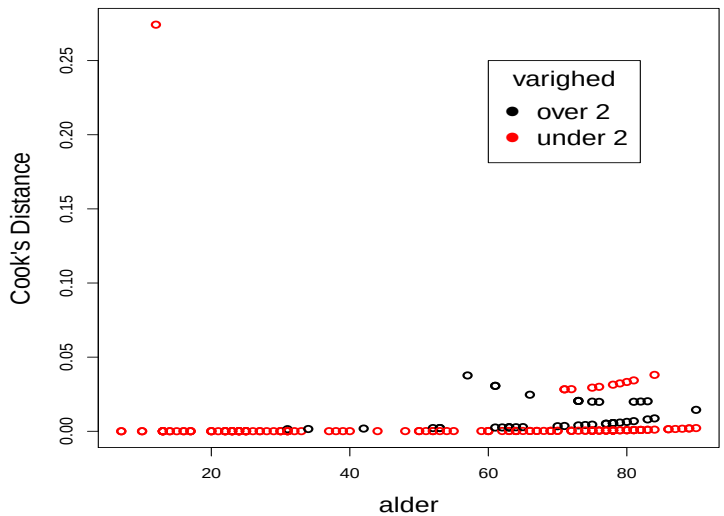
Cooks afstand: (mål for den enkelte observations indflydelse på estimaterne), her plottet op mod observationsnummeret (kode s. 106)



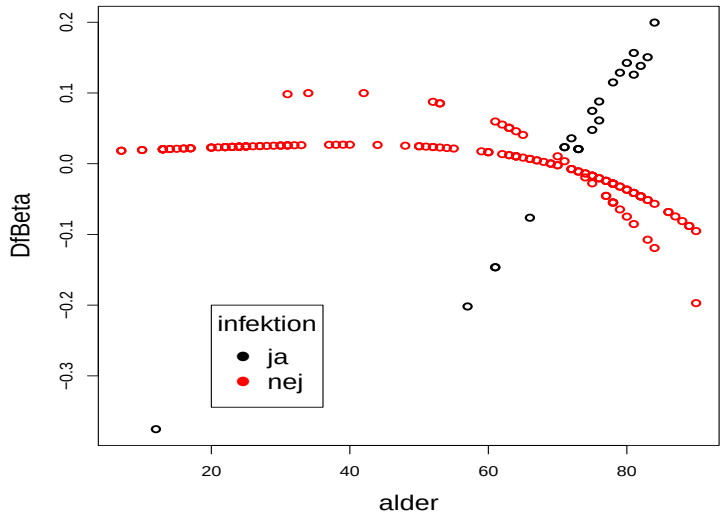
Bemærk den enkelte observation med stor Cook, som i R placeres for sig selv.

Diagnostic plots (kode s. 106)

Cooks afstand vs. alder
blå: lang operationstid



Effekt på alders-estimat vs. alder, blå: infektion



Her kan vi se, at observationen med stor indflydelse er ung, med en kort operationstid, men med infektion

Den suspekte person

findes at være person nr. 93:

```
> inf[cook1==max(cook1),]
   id infektion optid alder over2timer alder.minus50 logalder50 alder_over60
93 93         1    55    12          0           -38  -14.97339            0
   alder_over75 alder.over60 alder.over75   resid1
93            0            0            0 8.631275
```

Det drejer sig altså om en 12-årig patient, der til trods for kort operationstid, *alligevel* får en infektion.

Det er usædvanligt, og derfor ændres estimaterne en del, hvis denne patient pilles ud.

Og hvilken begrundelse kunne der også være for det?

Konklusion

baseret på resultater fra s. 24, reproduceret her:

```
> cbind(exp(coef(model1)),exp(confint(model1)))
                                        2.5 %     97.5 %
(Intercept)          0.008768596 0.0007057854 0.05281793
factor(over2timer)1 3.778073411 1.4916906798 9.68216684
alder                1.036119878 1.0093289803 1.07145168
```

- Sample size er lidt for lille til, at man kan udtale sig meget sikkert omkring alderseffekten, men risikoen *ser ud til* at stige med alderen.
- Det er bedst at have en lav operationsvarighed (*surprise* 😉)
  hvor meget bedre er dog ret usikkert (bredt konfidensinterval)

Odds ratio, Risk ratio og Risk differenser

Den link-funktion, der anvendes, afgør hvilket mål, der kommer ud af det

- `logit`-link er *default*, giver Odds Ratio
  det brugte vi for at modellere infektioner
  Dette link skal *altid* benyttes ved case-control studier.
- `log`-link giver Risk Ratio (relativ risiko)
  det kunne vi f.eks. bruge på data vedr. farveblindhed (s. 51-52)
- `identity`-link giver Risk difference
  det kan vi bruge til at lave trend test for kejsersnit vs. skostørrelse (s. 53ff)

`logit` er default, fordi det sikrer, at vi ikke kommer udenfor intervallet (0,1) med sandsynlighederne

Farveblindhed - igen

Risk Ratio (relativ risiko) estimeres ved at benytte log-link:

```
gender = as.factor(c(rep("Piger",120),rep("Drenge",150)))
farve = c(rep("nej",119),rep("ja",1),rep("nej",144),rep("ja",6))

farveblind=(farve=="ja")

model1 = glm(farveblind ~ relevel(gender,ref="Piger"),
         family=binomial(link="log"))
```

Nederste linie af output på næste side viser, at den relative risiko for farveblindhed for drenge vs. piger er estimeret til 4.80, med konfidensgrænser (0.84, 90.01), altså *ingen signifikant forskel* (P=0.14), og en *meget usikker* bestemmelse af den relative risiko.

Output fra analyse med log-link

```
> summary(model1)

Call:
glm(formula = farveblind ~ relevel(gender, ref = "Piger"),
    family = binomial(link = "log"))

Coefficients:
                                  Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)                        -4.7875     0.9955  -4.809 1.52e-06 ***
relevel(gender, ref = "Piger")Drenge   1.5686     1.0729   1.462    0.144
(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)


> cbind(exp(coef(model1)),exp(confint(model1)))
                                                    2.5 %     97.5 %
(Intercept)                             0.008333335 0.000477164  0.0361345
relevel(gender, ref = "Piger")Drenge 4.799999225 0.835307130 90.0068868

# eller med Wald-baseret konfidensinterval:
> cbind(exp(coef(model1)),exp(confint.default(model1)))
                                                    2.5 %      97.5 %
(Intercept)                             0.008333335 0.001184171  0.05864398
relevel(gender, ref = "Piger")Drenge 4.799999225 0.586129194 39.30872716
```

Se kommentarer til output på forrige side

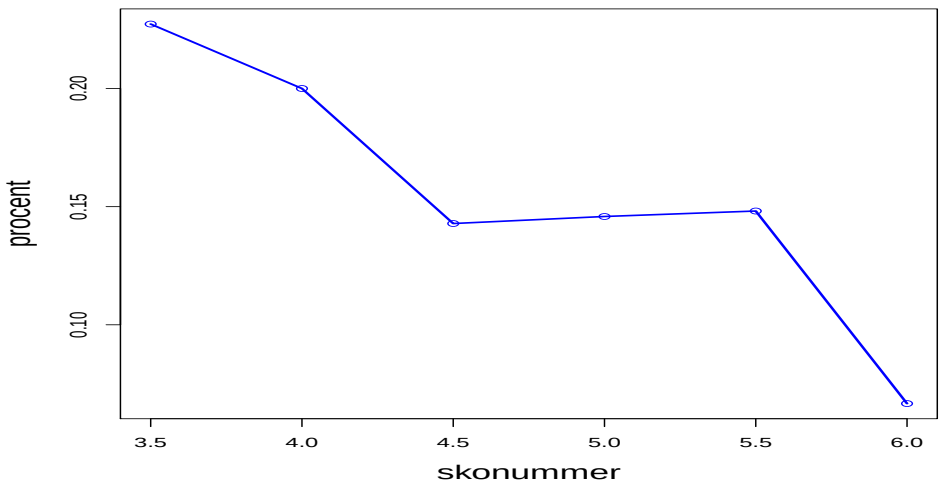
Eksempel om kejsersnit vs. skostørrelse

351 fødende kvinder har fået registreret deres skostørrelse, samt om et kejsersnit blev aktuelt ved fødslen.

	Skonummer						
Kejsersnit	< 4	4	4.5	5	5.5	≥ 6	Total
Ja	5	7	6	7	8	10	43
Nej	17	28	36	41	46	140	308
I alt	22	35	42	48	54	150	351
% kejsersnit	22.7	20.0	14.3	14.6	14.8	6.7	12.3

Vi kunne have en hypotese om faldende sandsynlighed for kejsersnit med stigende (sko)størrelse

Frekvens af kejsersnit som funktion af skostørrelse



Måske er der linearitet i skostørrelse?

Dette *kunne* gå an her, fordi vi ikke er tæt på 0....

Test for trend

Modellen *antager* linearitet i skostørrelse: $p_i = \alpha - \beta \times \text{sko}_i$

og estimationen udføres som en regression i Binomial-fordelingen, med `identity`-link.

```
skonummer = c(rep(3.5,22),rep(4,35),rep(4.5,42),rep(5,48),
              rep(5.5,54),rep(6,150))
snit = c(rep("ja",5),rep("nej",17),rep("ja",7),rep("nej",28),rep("ja",6),rep("nej",36),
      rep("ja",7),rep("nej",41),rep("ja",8),rep("nej",46),rep("ja",10),rep("nej",140))

> table(skonummer,snit)
          snit
skonummer  ja nej
      3.5   5  17
      4     7  28
      4.5   6  36
      5     7  41
      5.5   8  46
      6    10 140

kejsersnit=(snit=="ja")
```

```
model2 = glm(kejsersnit ~skonummer,
             family=binomial(link="identity"))
```

Output: Test for trend

altså med linearitet på selve sandsynligheds-skalaen

```
> summary(model2)

Call:
glm(formula = kejsersnit ~ skonummer, family = binomial(link = "identity"))

Coefficients:
            Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)  0.45607    0.12662   3.602 0.000316 ***
skonummer   -0.06356    0.02281  -2.786 0.005337 **

> confint(model2)
                2.5 %     97.5 %
(Intercept)  0.2162037  0.7221782
skonummer   -0.1107865 -0.0190242
```

Ekstra risiko for kejsersnit, når skoene er et nummer mindre:
0.0636, CI=(0.0190, 0.1108), altså mellem 1.9% og 11.1%

Trick: Modelkontrol af lineariteten

Lineariteten i skonummer var jo *en antagelse*.

Trick (i alle former for regression):
Når kovariaten kun antager så få værdier, kan linearitetsantagelsen checkes ved at sætte en kopi af `skonummer` ind som faktor oveni, og så teste, om denne kan undværes:

```
model3 = glm(kejsersnit ~ skonummer + factor(skonummer),
         family=binomial(link="identity"))

anova(model3,test="LR")
```

Modellen ville være den samme, hvis `skonummer` blev udeladt, men så ville vi ikke få testet, om modellen med kun skonummer var fornuftig

Output fra check af linearitet

```
> anova(model3,test="LR")
Analysis of Deviance Table

Model: binomial, link: identity
Response: kejsersnit

Terms added sequentially (first to last)

                  Df Deviance Resid. Df Resid. Dev Pr(>Chi)
NULL                                350     261.07
skonummer          1   8.0502       349     253.02  0.00455 **
factor(skonummer)  4   1.2940       345     251.72  0.86240
```

Bemærk:

- Man kan *ikke* teste `skonummer` væk fra modellen, da dette ikke ændrer modellen.
  Det ovenstående test er i en model med *kun* skonummer
- Man kan *godt* teste `factor(skonummer)` væk fra modellen, da man derved reducerer til en lineær effekt af `skonummer`

Lineariteten i skonummer ser rimelig ud (P=0.86)

Typer af outcome

Hidtil

- Kvantitative, Den generelle lineære model
- Dikotom (0/1), Logistisk regression

Nu følger en lille smule om:

- Ordinale outcomes
  f.eks. fysisk formåen på en skala 1-2-3-4

  og måske kan vi også nå (s. 79ff)
- Tælletal (uden øvre grænse), f.eks. antal metastaser

  Poisson regression eller *log-lineære modeller*

Eksempel om leverfibrose

Ordinalt outcome: Leverfibrose, grad 0,1,2 eller 3

Kovariater:
3 blodmarkører relateret til fibrose: HA, YKL40, PIIINP

Problemstilling:
Hvad kan vi sige om fibrosegrad ud fra måling af disse 3 blodmarkører?

```
> summary(fib[3:6],)
     ykl40            piinp             ha          fibrosegrad
 Min.   :  50.0   Min.   : 1.70   Min.   :  21.0   0:27
 1st Qu.: 175.0   1st Qu.: 5.15   1st Qu.:  30.0   1:40
 Median : 330.0   Median : 9.00   Median : 105.5   2:42
 Mean   : 533.5   Mean   :13.41   Mean   : 318.5   3:20
 3rd Qu.: 718.0   3rd Qu.:15.85   3rd Qu.: 250.5
 Max.   :4850.0   Max.   :70.00   Max.   :4730.0
                  NA's   :2       NA's   :1
```

(Julia Johansen, KKHH)

Ordinale data

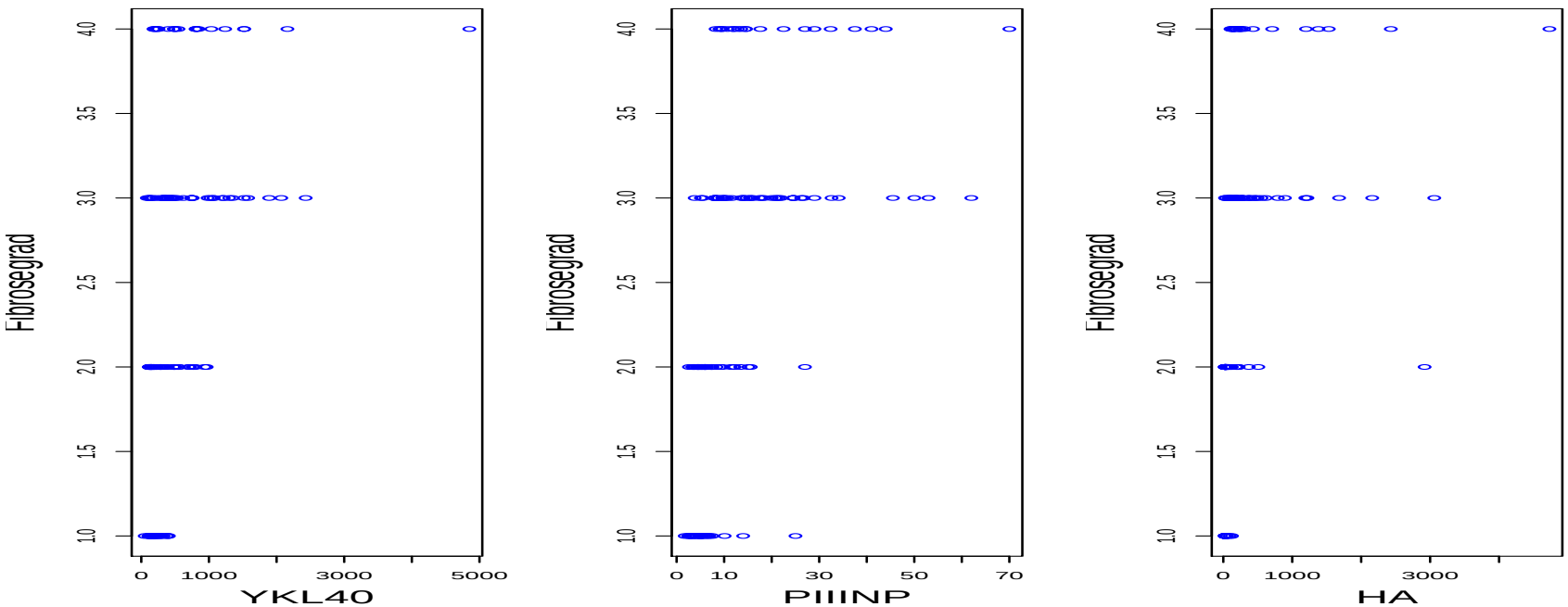
- data på en rangskala
- afstand mellem responskategorier kendes ikke, eller er udefineret
- evt. en underliggende kvantitativ skala

Vi sidder mellem to stole:

- Vi kan reducere til et binært respons og lave logistisk regression
  – men vi kan opdele flere steder
- Vi kan 'lade som om' det er normalfordelt
  – virker naturligvis bedst hvis der er mange responskategorier

Fordeling af blodmarkører

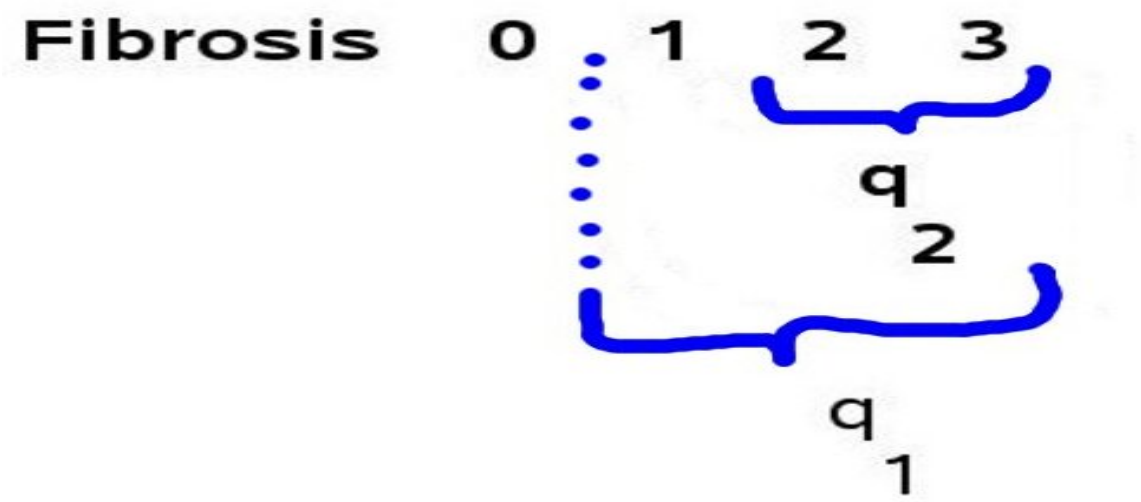
vist for hver fibrose kategori



Er der noget problem ved de meget skæve fordelinger?

Kumulerede sandsynligheder

Sandsynlighed for *dette eller værre*



Tilbageregning til sandsynligheder for de enkelte fibrosegrader:

$$p_0 = 1 - q_1, \quad p_1 = q_1 - q_2$$

$$p_s = q_s - q_3, \quad p_3 = q_3$$

Proportional odds model

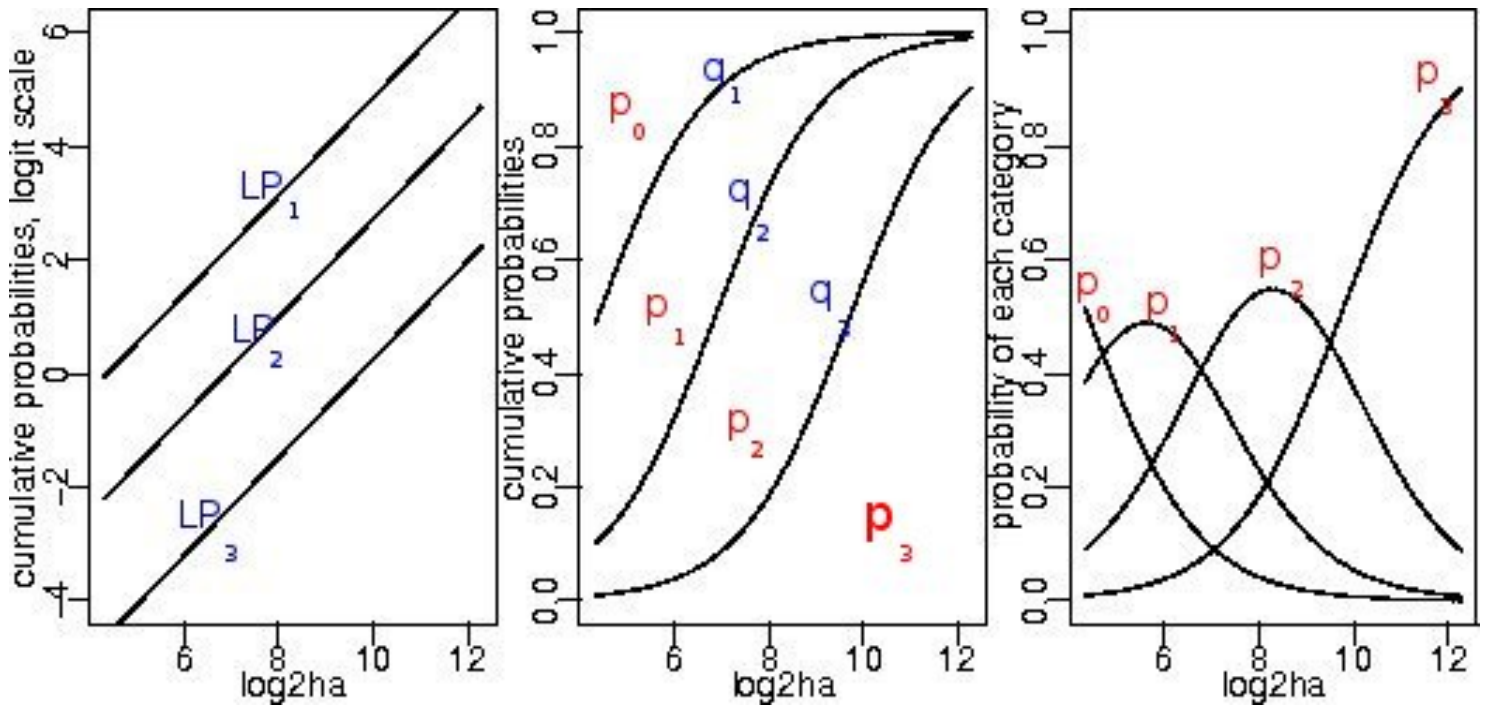
Logistisk regression for hver tærskel,
med samme afhængighed af kovariaterne, dvs.

$$\begin{aligned} \text{logit}(q_3) &= \beta_{03} + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 \\ \text{logit}(q_2) &= \beta_{02} + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 \\ \text{logit}(q_1) &= \beta_{01} + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 \end{aligned}$$

Her er kovariaterne de 3 biomarkører, alle $\log_2$-transformerede:
Odds ratio vil ikke afhænge af cutpoint,
og denne antagelse testes automatisk som
Proportional odds assumption

Illustration af predikterede sandsynligheder

i tilfælde af en enkelt kovariat



Model med alle tre kovariater

alle logaritmetransformeret ($\log_2$):

```
library(MASS)

m <- polr(fibrosegrad ~ lha + lpiiinp + lykl40, data = fib, Hess=TRUE)
```

som giver outputtet på næste side

Vi ville egentlig også gerne have et test for antagelsen om proportional odds, men det vil R ikke umiddelbart give, da det siges at give for stor sandsynlighed for forkastelse. I SAS får vi:

```
Score Test for the Proportional Odds Assumption
 Chi-Square       DF     Pr > ChiSq
     9.6967        6         0.1380
```

som siger, at antagelsen om *proportional odds* ikke er direkte forkert

Output fra ordinal regression i R

```
> summary(m)
Call:
polr(formula = fibrosegrad ~ lha + lpiiinp + lykl40, data = fib,
    Hess = TRUE)

Coefficients:
         Value Std. Error t value
lha     0.3891     0.1660   2.344
lpiiinp 0.8224     0.2602   3.161
lykl40  0.5429     0.1667   3.257

Intercepts:
    Value   Std. Error t value
0|1  7.5924  1.3651     5.5617
1|2 10.0120  1.5135     6.6151
2|3 12.7770  1.6907     7.5573

Residual Deviance: 246.4663
AIC: 258.4663
(3 observations deleted due to missingness)
```

Koefficienterne for de tre blodmarkører skal tilbagetransformeres for at kunne fortolkes, se næste side.

Output, fortsat

Tabel med P-værdier:

```
> ctable=coef(summary(m))
> p <- pnorm(abs(ctable[, "t value"]), lower.tail = FALSE) * 2
> ptable <- cbind(ctable, "p value" = p)

> ptable[1:3,]
           Value Std. Error  t value     p value
lha     0.3890613  0.1660076 2.343635 0.019096839
lpiiinp 0.8223711  0.2601810 3.160766 0.001573551
lykl40  0.5429406  0.1666785 3.257411 0.001124334
```

Tabel med odds ratio'er:

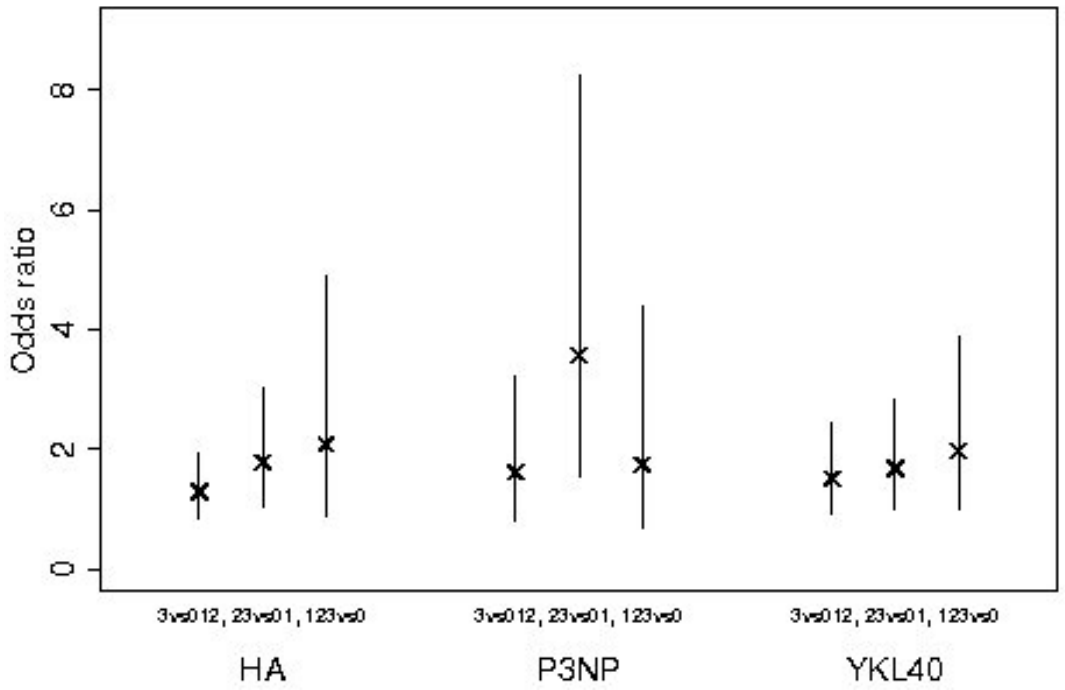
```
> cbind(exp(coef(m)),exp(confint(m)))
                    2.5 %   97.5 %
lha     1.475595 1.073350 2.062009
lpiiinp 2.275890 1.375084 3.829320
lykl40  1.721060 1.246188 2.402576
```

Eksempel på fortolkning:

En fordobling af markøren `ykl40` giver 72.1% større odds for at være i en høj kategori

Afvigelse fra proportional odds antagelsen?

Helt *frie* logistiske regressioner for hver tærskel giver disse odds ratio'er:

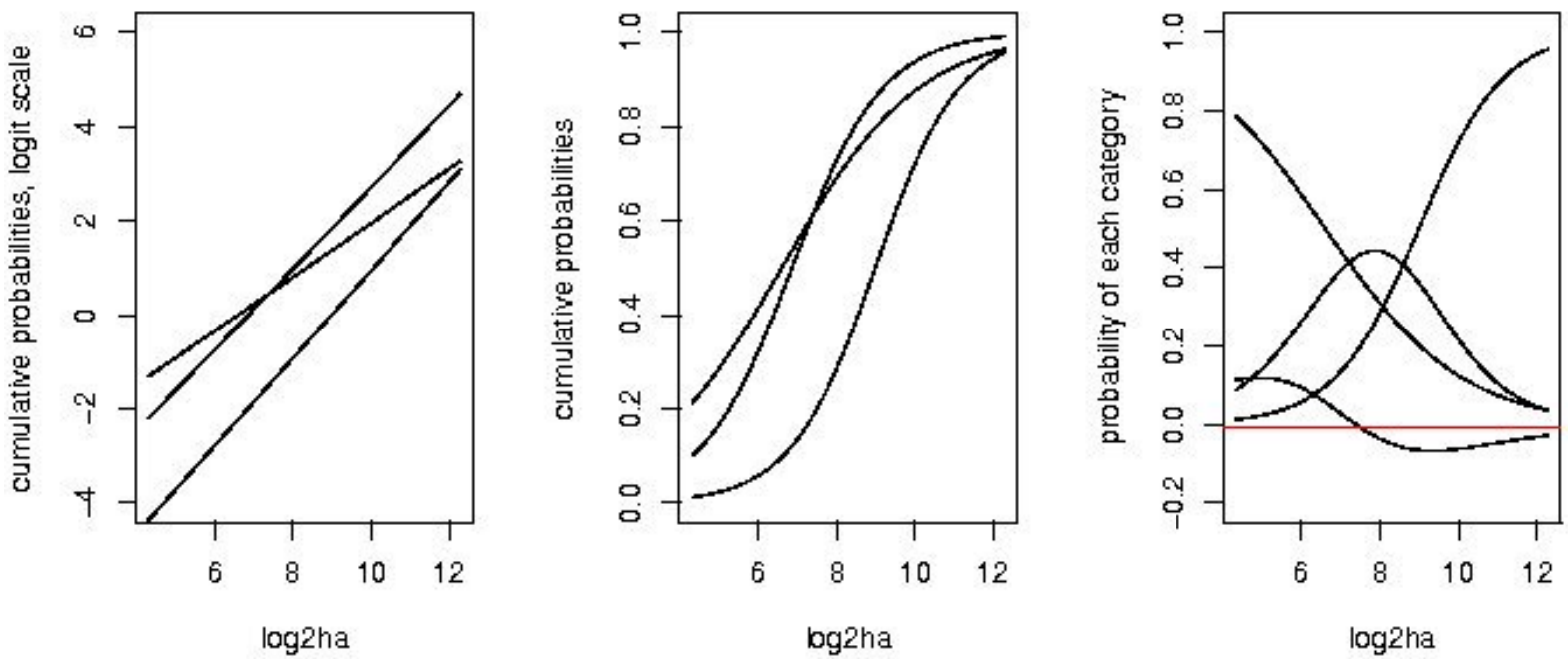


Måske er der lidt forskel på estimaterne for piiinp...

men det var altså ikke signifikant (P=0.13, se s. 66)

Hvis der ikke er proportional odds

kan vi få groteske resultater, i form af negative predikterede sandsynligheder....

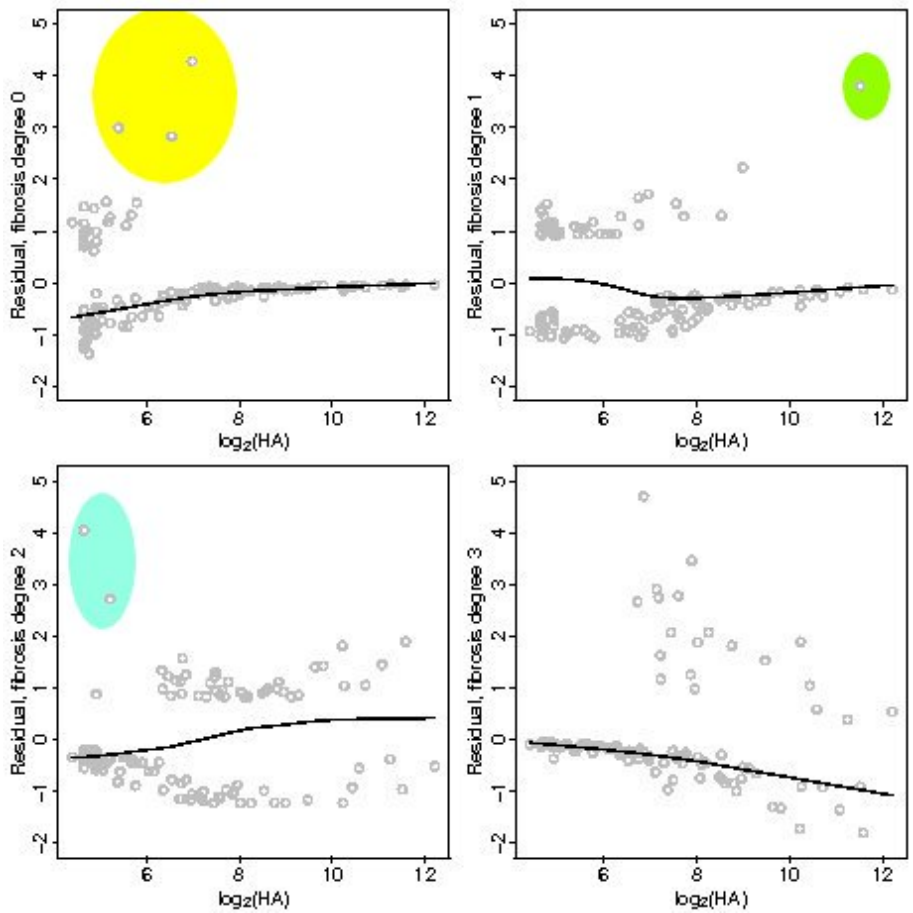


Modelkontrol

Der er flere ting, der skal checkes:

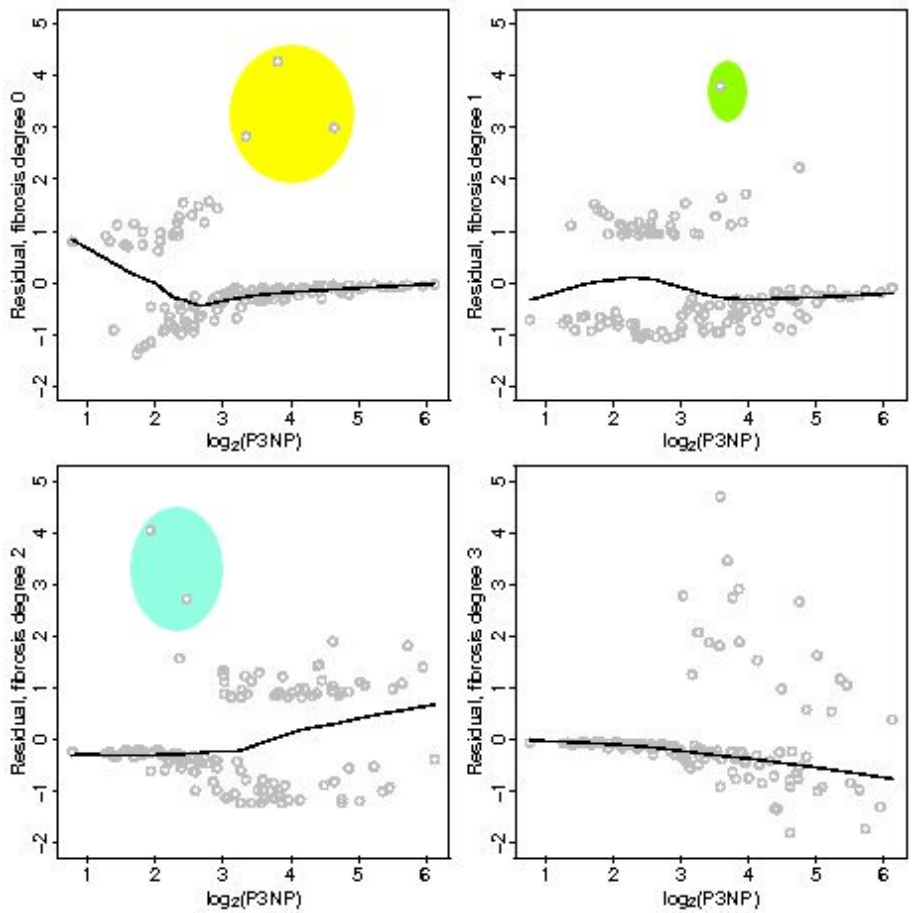
- linearitetet af kovariat-effekterne,
  på logit-skalaen, *ligesom for logistisk regression*,
  men der er mange residualplots:
  Et for hver kombination af fibrosegrad og kovariat,
  dvs. 12 i alt.
- proportional odds antagelsen
- modellens evne til faktisk at prediktere en fornuftig fibrosegrad

Residualplot for ha



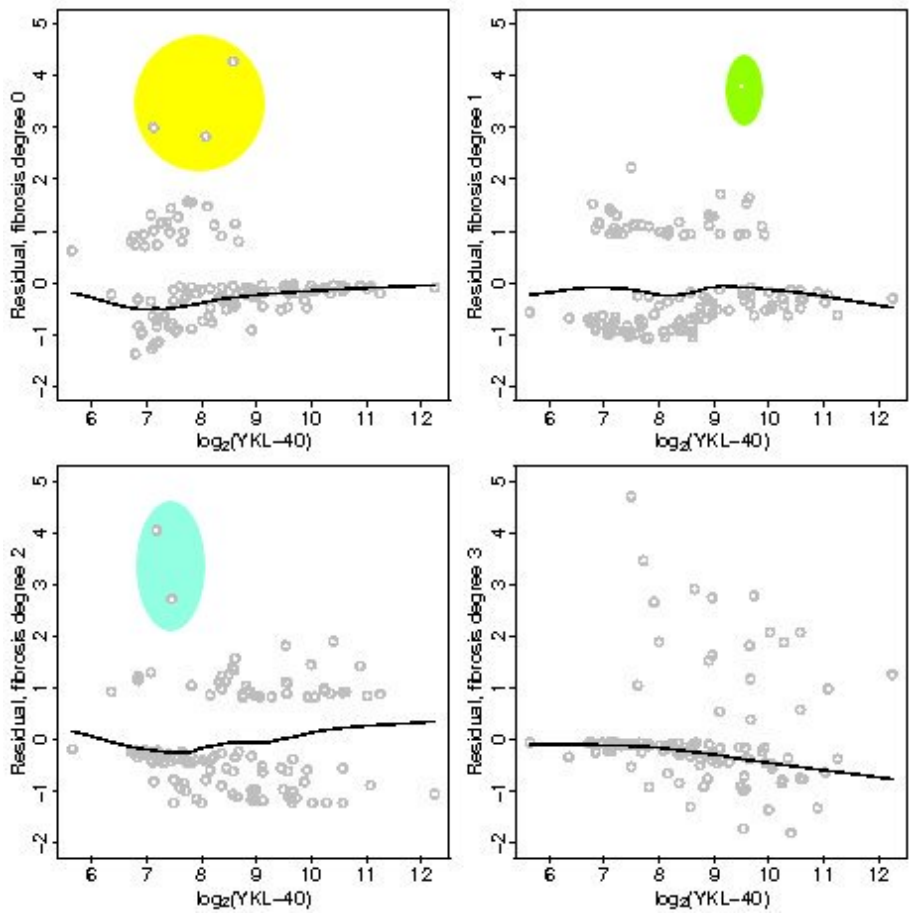
Svag afvigelse fra linearitet

Residualplot for p3np



Nogen afvigelse fra linearitet

Residualplot for ykl40



Rimelig linearitet

Diagnostics

De farvede observationer skal man måske se lidt nærmere på:

- Tre gule for grad 0
  som *burde* have haft en højere grad,
  baseret på deres ret høje kovariat-værdier
  – specielt for p3np
- En enkelt grøn for grad 1
  som *burde* have haft en højere grad,
  baseret på de meget høje kovariat-værdier
  – specielt for ha
- To turkise for grad 2
  som *burde* have haft en lavere grad,
  baseret på de forholdsvis lave kovariat-værdier
  – specielt for ha

Predikterede sandsynligheder

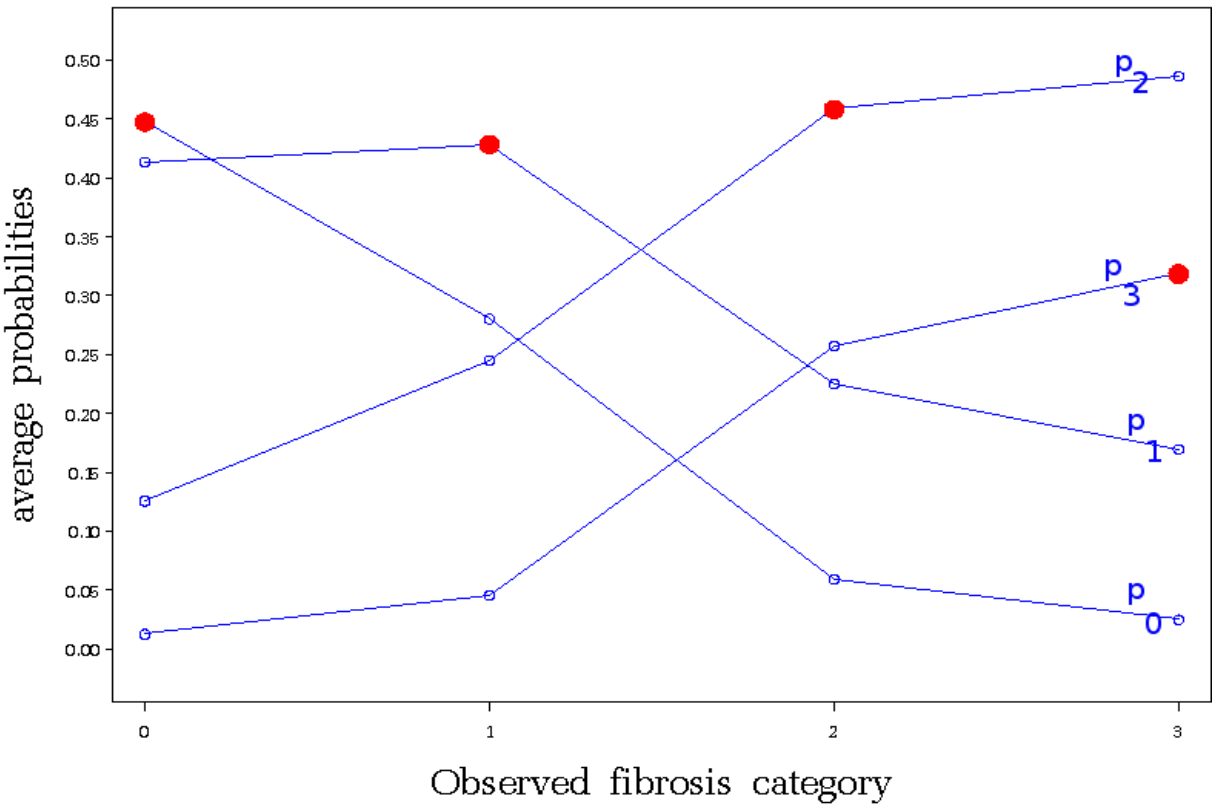
For hver person kan værdierne af de 3 blodmarkører benyttes til at prediktere sandsynligheder for hver af de 4 fibrosegrader.

Vi ser gerne, at disse *passer med* de faktiske fibrosegrader, altså at den predikterede sandsynlighed for den observerede fibrosegrad er så høj som muligt.

På s. 77 ses en figur, hvor

- X-aksen viser faktisk observeret fibrosegrad
- For alle personer med en bestemt observeret fibrosegrad (f.eks. 2) udregnes nu gennemsnitlig predikteret sandsynlighed for hver af de 4 fibrosegrader, og disse afsættes som punkter op ad Y-aksen. Det røde punkt svarer til den predikterede sandsynlighed for grad 2, som jo svarer til den observerede og derfor gerne skulle være høj.

Predikterede sandsynligheder, II



Værdierne svarende til den korrekte fibrosegrad er røde, og de skulle gerne være høje

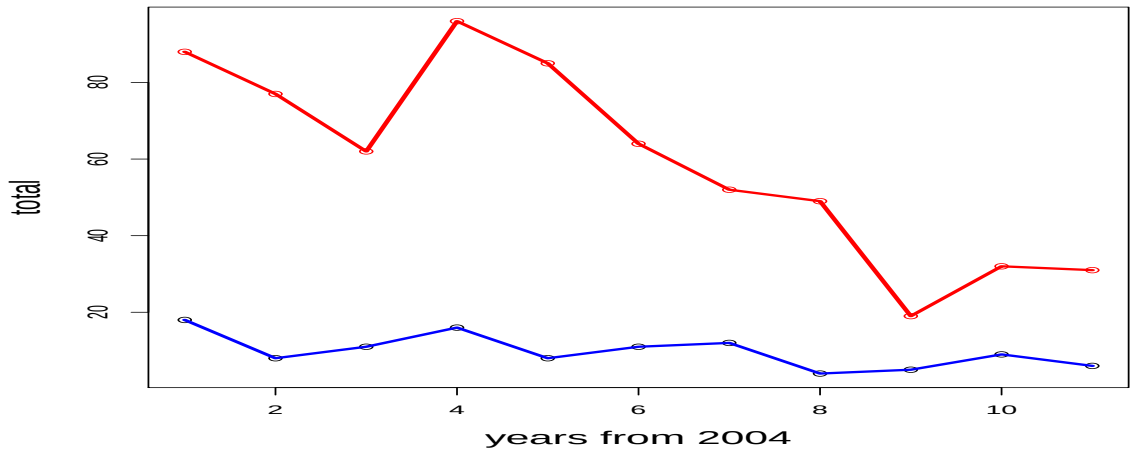
Observeret vs. predikteret fibrosegrad

Table of degree_fibr by pred_grad

degree_fibr	pred_grad				
Frequency / Col Pct	0	1	2	3	Total
0	13	12	1	0	26
	59.09	29.27	1.96	0.00	
1	8	21	9	0	38
	36.36	51.22	17.65	0.00	
2	1	7	27	7	42
	4.55	17.07	52.94	58.33	
3	0	1	14	5	20
	0.00	2.44	27.45	41.67	
Total	22	41	51	12	126

Tælletal

Antal dræbte i trafikken fra 2004-2014, kønsopdelt, fra Danmarks Statistik



Vi lader Y_{gt} (`total`) betegne antallet af trafikdræbte med køn g (`gender`) og tid t (`years_from_2004`), i alt 22 observationer og 3 variable.

Binomialfordeling, med approksimationer

Hvis vi *vidste*, hvor mange personer, der var udsat for at blive dræbt i trafikken (N_{gt}, afhængig af køn g og årstal t), kunne vi modellere antal dræbte som en Binomialfordeling

$$Y_{gt} \sim \text{Bin}(N_{gt}, p_{gt})$$

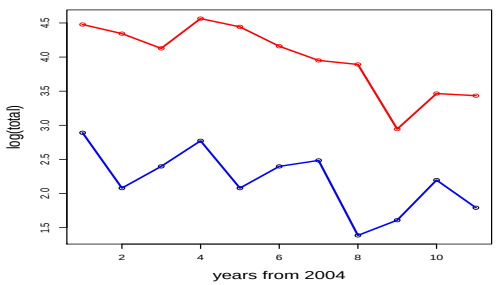
men vi kender ikke N_{gt}, vi ved bare, at den er stor, og at p_{gt} er lille. I sådan et tilfælde approksimeres Binomialfordelingen af en *Poisson*-fordeling:

$$P(Y_{gt} = m) = \frac{\lambda_{gt}^m}{m!} \exp(-\lambda_{gt})$$

hvor $\lambda_{gt} = N_{gt} p_{gt}$ er middelværdien, og variansen!!.

Regression i Poisson-fordelingen

Da middelværdien af tælletal skal være ikke-negativ, men er uden øvre grænse, modellerer vi den på $\log$-skala (log-link):
$\log(\lambda_i) = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2}$ hvor kovariaterne her er hhv. køn (`gender`) og årstal, her angivet som år siden 2004 (`years_since_2004`).



Figuren kunne gøre det rimeligt at se på en lineær effekt af tid, og evt. inkludere en interaktion mellem køn og tid:
Er der sket et større fald for mænd end for kvinder?

Regression i Poisson-fordelingen, II

Testvenlig kode:

```
model1 = glm(antal ~ gender + years.from2004
                   + gender:years.from2004,
family=poisson(link="log"),data=total)
summary(model1)
anova(model1,test="LR")
```

Estimationsvenlig kode:

```
model2 = glm(antal ~ gender + gender:years.from2004,
family=poisson(link="log"),data=total)
summary(model2)
cbind(exp(coef(model2)),exp(confint(model2)))
```

Output fra Poisson-regression

med to separate lineære effekter af tid (mænd og kvinder), dvs. en interaktion

```
> anova(model1,test="LR")
Analysis of Deviance Table
Model: poisson, link: log
Response: antal
Terms added sequentially (first to last)

                     Df Deviance Resid. Df Resid. Dev Pr(>Chi)
NULL                                    21     572.77
gender                1   435.50        20     137.27   <2e-16 ***
years.from2004        1    88.09        19      49.18   <2e-16 ***
gender:years.from2004 1     0.52        18      48.66   0.4688
```

```
> cbind(exp(coef(model2)),exp(confint(model2)))[3:4,]

                                    2.5 %     97.5 %
genderK:years.from2004  0.9153843  0.8605032  0.9724935
genderM:years.from2004  0.8932410  0.8709227  0.9158761
```

Vi ser et estimat på ca. 10% reduktion pr. år (faktorerne 0.8932 hhv. 0.9154), nogenlunde ens for mænd og kvinder (P=0.47).

Model uden interaktion

Vi udelader den insignifikante interaktion:

```
Coefficients:
               Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)     2.88145    0.11262  25.585   <2e-16 ***
genderM         1.80250    0.10386  17.356   <2e-16 ***
years.from2004 -0.10939    0.01186  -9.219   <2e-16 ***
```

```
> cbind(exp(coef(model3)),exp(confint(model3)))[2:3,]
Waiting for profiling to be done...
                              2.5 %    97.5 %
genderM         6.0648148 4.9714262 7.4724675
years.from2004 0.8963825 0.8756712 0.9173715
```

Begge effekter (køn og årstal) er signifikante:

- Ca. 10% fald i risiko pr. år
- Mænd har en ca. 6 gange så stor risiko som kvinder

Problemer med Poisson-fordelingen

Det er mere reglen end undtagelsen, at Poisson-fordelingen passer dårligt, fordi variansen er større end middelværdien
(i Poisson-fordelingen er disse *ens*, som nævnt s. 80)

Vi har altså meget ofte overspredning:

- formentlig pga oversete kovariater
- med den konsekvens, at standard errors undervurderes
- og der findes alt for stærke signifikanser

Korrektion for overspredning (baseret på deviance)

```
model3.quasi = glm(antal ~ gender + years.from2004,
  family=quasipoisson(link="log"),data=total)
```

Output ved korrektion for overspredning

Først selve estimatet for overspredningen:
$1.5830 = \sqrt{2.5059}$:

```
(Dispersion parameter for quasipoisson family taken to be 2.505865)

Residual deviance:  49.181  on 19  degrees of freedom
```

Når der korrigeres for overspredningen, får man lidt bredere konfidensintervaller (sammenlign til s. 84):

```
> cbind(exp(coef(model3.quasi)),exp(confint(model3.quasi)))[2:3,]

                              2.5 %    97.5 %
genderM          6.0648148 4.4455397 8.4824737
years.from2004 0.8963825 0.8637131 0.9297486
```

Sammenlign med normalfordelingsanalyse

Da vi ikke har nogen antal på 0, kan vi tillade os at analysere logaritmer, og da antallene er rimeligt store, kan vi forsøge os med en *almindelig* model, dvs. en model baseret på en normalfordelingsantagelse:

Efter tilbagetransformation finder vi så

```
> model3.nf = lm(logantal ~ gender + years.from2004, data=total)

> cbind(exp(coef(model3.nf)),exp(confint(model3.nf)))[2:3,]
                              2.5 %    97.5 %
genderM          6.002605 4.4266945 8.1395410
years.from2004 0.897187 0.8550093 0.9414455
```

hvilket ses kun at være en anelse anderledes end det, vi fandt ved Poisson-analysen s. 86, (inkluderende overspredning).

Konklusion vedr. trafikuheld

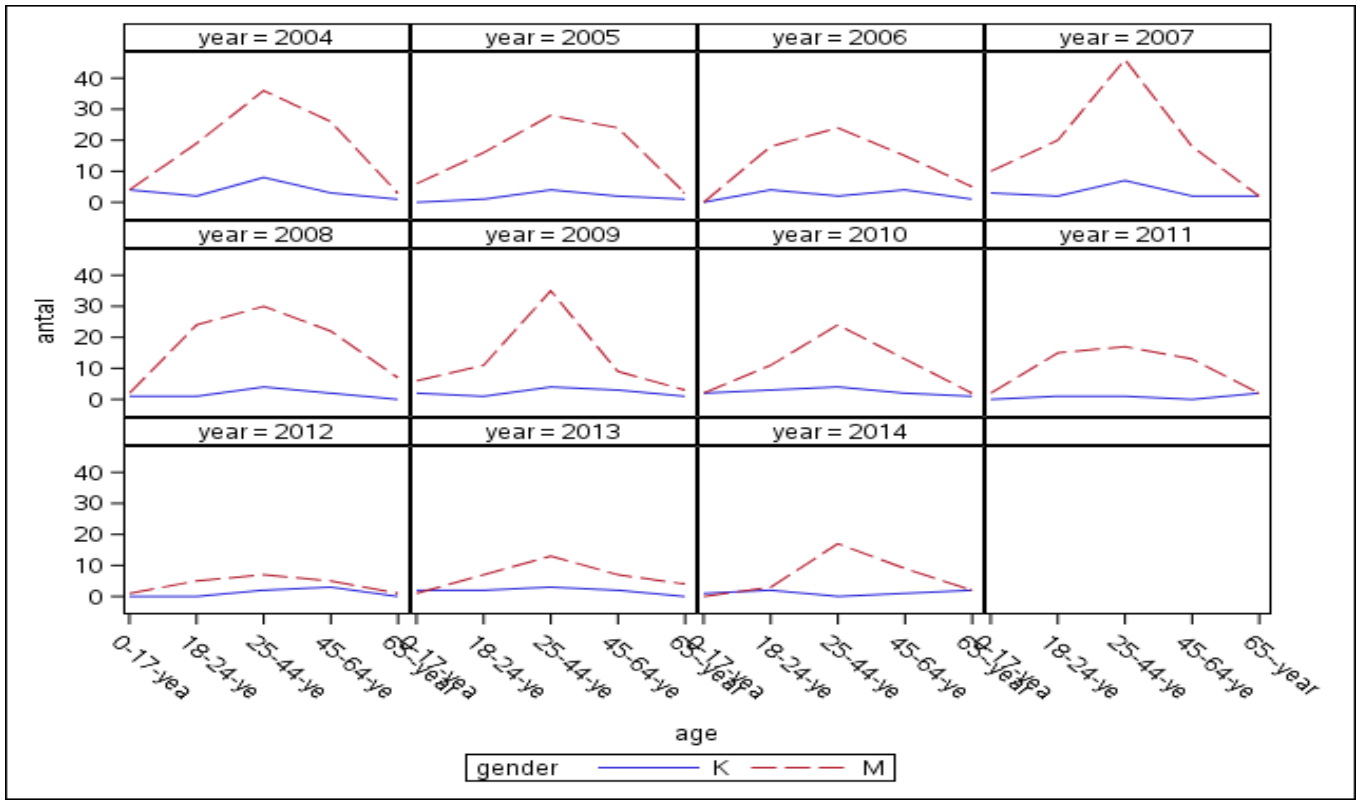
- Der er flere mænd end kvinder, der bliver dræbt i trafikken, ca. 6 gange så mange
  - De færdes måske mere?
  - De er måske mere uforsigtige?
  - Alder er måske en skjult confounder?
    Det kunne jo være, at der var mange flere mandlige bilister i de yngre aldersklasser... men dette er ikke registreret

  Se mere detaljerede figurer på de næste sider

- Der er sket en reduktion i antallet af trafikdræbte over årene 2004-2014, ca. 10% pr. år

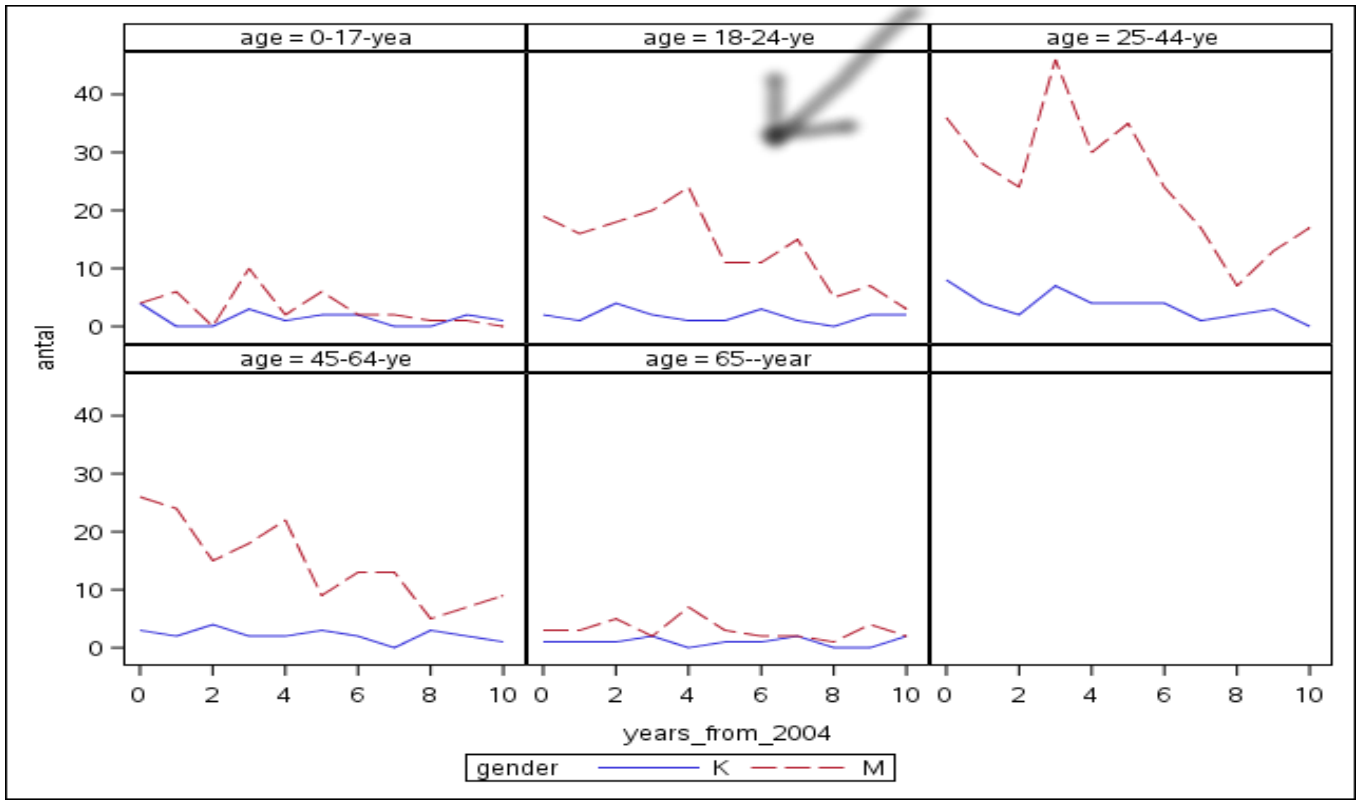
Trafikuheld, opdelt på årstal

som funktion af alder:



Trafikuheld, opdelt efter alder

som funktion af år siden 2004:



Trafikuheld, kun for 18-24-årige

med korrektion for overspredning på $1.126 = \sqrt{1.268}$
(se kode s. 114)

```
> summary(m1.quasi)

Call:
glm(formula = antal ~ gender + years.from2004 + gender:years.from2004,
    family = quasipoisson(link = "log"), data = trafik18.24)

Coefficients:           Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)              0.74892    0.45635   1.641    0.118
genderM                  2.39799    0.47985   4.997 9.34e-05 ***
years.from2004          -0.04226    0.08215  -0.514    0.613
genderM:years.from2004 -0.08084    0.08764  -0.922    0.368
(Dispersion parameter for quasipoisson family taken to be 1.268374)
Residual deviance:  23.199  on 18  degrees of freedom
```

Interaktionen er ikke signifikant (P=0.37), men vi vil alligevel gerne se de to separate estimater (næste side).

Trafikuheld for 18-24-årige, fortsat

Estimationsvenlig model:

```
> m2.quasi = glm(antal ~ gender + gender:years.from2004,
+   family=quasipoisson(link="log"),data=trafik18.24)

> cbind(exp(coef(m2.quasi)),exp(confint(m2.quasi)))[3:4,]

                                    2.5 %    97.5 %
genderK:years.from2004 0.9586225 0.8125242 1.1259631
genderM:years.from2004 0.8841774 0.8320417 0.9379807
```

Det ser ud som om der er sket en noget større reduktion for mænd end for kvinder, men forskellen er som tidligere nævnt ikke signifikant (P=0.36)

Sammenlign med normalfordelingsanalyse

Nu har vi et enkelt år, hvor der ikke er nogen kvinder, der er dræbt i trafikken, og så kan vi ikke bruge en normalfordelingsmodel på logaritmerne....fordi man ikke kan tage logaritmen til 0

Desuden er antallene generelt så små, når vi kun ser på en enkelt aldersklasse, at en normalfordelingsapproksimation ikke ville være særlig god alligevel....

APPENDIX

Programbidder svarende til diverse slides:

- To-gange-to tabeller, s. 95
- Plot af binære data med `loess`-udglatning, s. 96
- Logistisk regression, s. 97-98
- Modelkontrol, s. 101-105
- Diagnostics, s. 106
- Alternative links, s. 107-109
- Ordinale data, s. 110
- Tælletal, s. 111-114

To-gange-to tabeller

Slide 7-10

```
fb = matrix(c(1,6,119,144), nrow=2)
rownames(fb) = c("Piger","Drenge")
colnames(fb) = c("ja","nej")

addmargins(fb)

prop.table(fb,1)*100

chisq.test(fb)$expected
chisq.test(fb)
fisher.test(fb)
prop.test(fb)

install.packages("epitools")
library("epitools")

epitab(fb,method="riskratio",rev="columns")$tab

epitab(fb,method="oddsratio",rev="rows")$tab
```

Figurer

Slide 13

Plot af infektion vs. alder, med `loess`-smoother:

```
inff <-
read.table("http://publicifsv.sund.ku.dk/~lts/basal/Rdata/bremmel.txt",
header=T,na.strings=c("."))

inf = inff[order(inff$alder),]
inf$over2timer = as.numeric(inf$optid > 120)

inf0 <- subset(inf, over2timer==0)
inf1 <- subset(inf, over2timer==1)

loess0 <- loess(infektion ~ alder, data=inf0, span=0.80)
pred0 = predict(loess0)
loess1 <- loess(infektion ~ alder, data=inf1, span=0.80)
pred1 = predict(loess1)

plot(inf0$alder, inf0$infektion,
  ylab="infektion", xlab="alder", col="red", cex.lab=1.5)
lines(inf0$alder, pred0, col = "red", lwd = 3, lty = 1)
points(inf1$alder, inf1$infektion, col="blue")
lines(inf1$alder, pred1, col = "blue", lwd = 3, lty = 1)
legend(20, 0.8, legend=c("over 2","under 2"), pch=16,
       col=c("blue", "red"), cex=1.5)
```

Logistisk regression

Slide 23-24

```
model1 = glm(formula=infektion ~
         factor(over2timer)+alder,
         family=binomial(link="logit"), data=inf)
```

hvorefter vi kan benytte funktioner såsom

```
summary(model1)
confint(model1)
drop1(model1, test = "Chisq")

cbind(exp(coef(model1)),exp(confint(model1)))
```

Figur af predikterede sandsynligheder

Slide 26

Prediktion og figur til højre

```
model1 = glm(formula=infektion ~
factor(over2timer)+alder,
family=binomial(link="logit"), data=inf,na.action=na.exclude)

pred.0 <- predict(model1)[inf$over2timer==0]
pred.1 <- predict(model1)[inf$over2timer==1]

pred.00 <- predict(model1)[inf$over2timer==0 & inf$infektion==0]
pred.01 <- predict(model1)[inf$over2timer==0 & inf$infektion==1]
pred.10 <- predict(model1)[inf$over2timer==1 & inf$infektion==0]
pred.11 <- predict(model1)[inf$over2timer==1 & inf$infektion==1]

plot(inf$alder, predict(model1),type="n",
ylab="infektion", xlab="alder", cex.lab=1.5)
points(inf00$alder, pred.00, col="green", cex=2,lwd=2)
points(inf01$alder, pred.01, col="red", cex=2, lwd=2)
lines(inf0$alder, pred.0, col = "blue", lwd = 3, lty = 1)
points(inf10$alder, pred.10, col="green", cex=2, lwd=2)
points(inf11$alder, pred.11, col="red", cex=2, lwd=2)
lines(inf1$alder, pred.1, col = "blue", lwd = 3, lty = 1)
```

Figur af predikterede sandsynligheder, fortsat

Slide 26

Figur til venstre, tilbagetransformeret til sandsynligheder

```
ny.0 = data.frame(alder=seq(5,90,0.5),over2timer=0)
ny.1 = data.frame(alder=seq(5,90,0.5),over2timer=1)

ny.0$pred = exp(predict(model1, ny.0))
ny.1$pred = exp(predict(model1, ny.1))

plot(inf$alder, exp(predict(model1)),type="n",
ylab="predicted probability", xlab="alder", col="red", cex.lab=1.5)
points(inf00$alder, exp(pred.00), col="green", cex=2,lwd=2)
points(inf01$alder, exp(pred.01), col="red", cex=2, lwd=2)
lines(ny.0$alder, ny.0$pred, col = "blue", lwd = 3, lty = 1)
points(inf10$alder, exp(pred.10), col="green", cex=2, lwd=2)
points(inf11$alder, exp(pred.11), col="red", cex=2, lwd=2)
lines(ny.1$alder, ny.1$pred, col = "blue", lwd = 3, lty = 1)
```

Interaktionsmodel

Slide 33

Testvenlig kode:

```
model2 = glm(formula=infektion ~
factor(over2timer)+alder+factor(over2timer):alder,
family=binomial(link="logit"), data=inf,na.action=na.exclude)

summary(model2)
cbind(exp(coef(model2)),exp(confint(model2)))
```

Estimationsvenlig kode:

```
model2 = glm(formula=infektion ~
factor(over2timer)+factor(over2timer):alder,
family=binomial(link="logit"), data=inf,na.action=na.exclude)

summary(model2)
cbind(exp(coef(model2)),exp(confint(model2)))
```

Goodness of fit

Slide 36-38

```
install.packages("ResourceSelection")
library(ResourceSelection)

hl = hoslem.test(inf$infektion, fitted(model2), g=10)
```

```
> hl

> cbind(hl$observed,hl$expected)
```

Check af linearitetsantagelsen for alder

Slide 39

- Alderseffekt modelleret med både alder og log(alder) (output s. 39-40). Definer:

```
inf$alder.minus50 = inf$alder - 50
inf$logalder50=log(inf$alder)/log(1.1)-log(50)/log(1.1)
```

og brug modellen

```
model3 = glm(formula=infektion ~
factor(over2timer)+alder.minus50+logalder50,
family=binomial(link="logit"), data=inf,na.action=na.exclude)

summary(model3)
cbind(exp(coef(model3)),exp(confint(model3)))
```

Check af linearitetsantagelsen for alder, II

Slide 42

- Alderseffekt modelleret som lineær spline (output s. 41-42): Definer

```
inf$alder.over60=(inf$alder>60)*(inf$alder-60)
inf$alder.over75=(inf$alder>75)*(inf$alder-75)
```

og brug modellen

```
model4 = glm(formula=infektion ~
factor(over2timer)+alder+alder.over60+alder.over75,
family=binomial(link="logit"), data=inf,na.action=na.exclude)
```

Plot af standardiserede residualer

Slide 43

Modellen er den på s. 23,

```
inf$resid1 <- residuals(model1, "pearson")

inf0 <- subset(inf, over2timer==0)
inf1 <- subset(inf, over2timer==1)

loess0 <- loess(resid1 ~ alder, data=inf0, span=0.80)
pred0 = predict(loess0)
loess1 <- loess(resid1 ~ alder, data=inf1, span=0.80)
pred1 = predict(loess1)

plot(inf$alder, inf$resid1,
ylab="residuals", xlab="alder", type="n", cex.lab=1.5)
points(inf0$alder, inf0$resid1, col="red")
lines(inf0$alder, pred0, col = "red", lwd = 3, lty = 1)
points(inf1$alder, inf1$resid1, col="blue")
lines(inf1$alder, pred1, col = "blue", lwd = 3, lty = 1)
```

Plot af kumulerede residualer

Slide 44

Figuren med simulationer af de kumulerede residualer er dannet ved at benytte pakken gof:

```
install.packages("gof")
library(gof)

cumcheck1 = cumres(model1,R=1000,variable="alder")

plot(cumcheck1)
```

Diagnostics

Slide 46-47

```
plot(model1,which=4, cex.lab=1.5)

cook1=cooks.distance(model1)

plot(inf$alder,cook1,col=2-inf$over2timer,
ylab="Cook's Distance", xlab="alder", cex.lab=1.5, lwd=2)
legend(60, 0.25, title="varighed", legend=c("over 2","under 2"), pch=16,
       col=c("black", "red"), cex=1.5)

plot(inf$alder,dfbetas(model1)[,3],col=2-inf$infektion,
ylab="DfBeta", xlab="alder", cex.lab=1.5, lwd=2)
legend(20, -0.2, title="infektion",legend=c("ja","nej"), pch=16,
       col=c("black", "red"), cex=1.5)

inf[cook1==max(cook1),]
```

Relativ risiko for farveblindhed

Slide 51-52

```
gender = as.factor(c(rep("Piger",120),rep("Drenge",150)))
farve = c(rep("nej",119),rep("ja",1),rep("nej",144),rep("ja",6))

farveblind=(farve=="ja")

model1 = glm(farveblind ~ relevel(gender,ref="Piger"),
         family=binomial(link="log"))

> summary(model1)

> cbind(exp(coef(model1)),exp(confint(model1)))

> cbind(exp(coef(model1)),exp(confint.default(model1)))
```

Test for trend

Slide 55-56

Modellen antager linearitet i skostørrelse: $p_i = \alpha - \beta \times \text{sko}_i$

```
skonummer = c(rep(3.5,22),rep(4,35),rep(4.5,42),rep(5,48),
              rep(5.5,54),rep(6,150))
snit = c(rep("ja",5),rep("nej",17),rep("ja",7),rep("nej",28),
         rep("ja",6),rep("nej",36),rep("ja",7),rep("nej",41),
         rep("ja",8),rep("nej",46),rep("ja",10),rep("nej",140))

> table(skonummer,snit)
         snit
skonummer  ja nej
      3.5   5  17
      4     7  28
      4.5   6  36
      5     7  41
      5.5   8  46
      6    10 140

kejsersnit=(snit=="ja")
model2 = glm(kejsersnit ~skonummer, family=binomial(link="identity"))
```

Modelkontrol af lineariteten, kejsersnit

Slide 57-58

Trick (i alle former for regression):
Når kovariaten kun antager så få værdier, kan linearitetsantagelsen checkes ved at sætte en kopi af `skonummer` ind som faktor oveni, og så teste, om denne kan undværes:

```
model3 = glm(kejsersnit ~ skonummer + factor(skonummer),
         family=binomial(link="identity"))
anova(model3,test="LR")
```

Modellen ville være den samme, hvis `skonummer` blev udeladt, men så ville vi ikke få testet, om modellen med kun skonummer var fornuftig

Proportional odds model

Slide 66-67

Logistisk regression for hver tærskel,
med samme afhængighed af kovariaterne,
som her alle er $\log_2$-transformerede:

```
library(MASS)

m <- polr(fibrosegrad ~ lha + lpiiinp + lykl40, data = fib, Hess=TRUE)
```

Odds ratio vil ikke afhænge af cutpoint,

```
> summary(m)

> ctable=coef(summary(m))
> p <- pnorm(abs(ctable[, "t value"]), lower.tail = FALSE) * 2
> ptable <- cbind(ctable, "p value" = p)

> ptable[1:3,]

> cbind(exp(coef(m)),exp(confint(m)))
```

Poisson analyse, med interaktion

Slide 82-83

Testvenlig kode:

```
model1 = glm(antal ~ gender + years.from2004
                   + gender:years.from2004,
family=poisson(link="log"),data=total)
summary(model1)
anova(model1,test="LR")
cbind(exp(coef(model2)),exp(confint(model2)))[3:4,]
```

Estimationsvenlig kode:

```
model2 = glm(antal ~ gender + gender:years.from2004,
family=poisson(link="log"),data=total)
summary(model2)
cbind(exp(coef(model2)),exp(confint(model2)))
```

Poisson analyse

Slide 85-86

Her bruges `family=quasipoisson` for at korrigere for overspredning,
ellers helt som s. 111

```
model3.quasi = glm(antal ~ gender + years.from2004,
  family=quasipoisson(link="log"),data=total)

summary(model3.quasi)

cbind(exp(coef(model3.quasi)),exp(confint(model3.quasi)))[2:3,]
```

Normalfordelingsmodel for tælletal

Slide 87

foretages på logaritmetransformerede data:
`total$logantal=log(total$antal)`:

```
model3.nf = lm(logantal ~ gender + years.from2004, data=total)
summary(model3.nf)
cbind(exp(coef(model3.nf)),exp(confint(model3.nf)))[2:3,]
```

Poisson analyse, kun for 18-24 årige

Slide 91-92

```
trafik18.24 <- subset(trafik, age=="18-24-ye")

m1.quasi = glm(antal ~ gender + years.from2004 + gender:years.from2004,
  family=quasipoisson(link="log"),data=trafik18.24)
summary(m1.quasi)

m2.quasi = glm(antal ~ gender + gender:years.from2004,
  family=quasipoisson(link="log"),data=trafik18.24)

cbind(exp(coef(m2.quasi)),exp(confint(m2.quasi)))[3:4,]
```